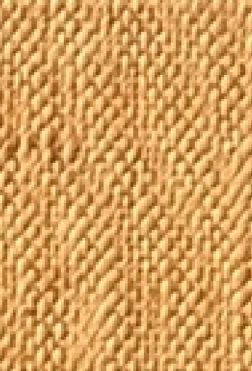
ПАУЛЬ ТРЕНДЕЛЕНБУРГ

# ГОРМОНЫ

## ТОМ II



БИОМЕДГИЗ
1936

ПАУЛЬ ТРЕНДЕЛЕНБУРГ

# ГОРМОНЫ

## ИХ ФИЗИОЛОГИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

### ТОМ II

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА. ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ. ИНСУЛЯРНЫЙ АППАРАТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ТИМУС. ЭПИФИЗ

В обработке проф. О. КРАЙЕРА

Перевод с немецкого д-ра Ю. В. КАНЕЛЬ

*62 рис. в тексте*

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
БИОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА — ЛЕНИНГРАД
1936

612
Т 66 Доб. 615

# DIE HORMONE

## IHRE PHYSIOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

VON
PAUL TRENDELENBURG

II том книги Тренделенбурга (перевод I тома выпущен Медгизом в 1932 г.) задержался выходом в свет в Германии вследствие смерти автора. Проф. Крайер довел литературный обзор материала до конца 1933 г., и в настоящем ее виде книга представляет сводку всей мировой литературы по вопросам физиологии, биохимии и фармакологии эндокринных желез в критическом освещении одного из крупнейших немецких фармакологов.

Книга предназначается для врачей-физиологов, фармакологов, биохимиков и т. д.

Редактор С. Вейнберг. Техред Р. Дементьева. Зав. граф. ч. Е. Смехов
Зав. коррект. Л. Голицына.
Ответ. за вып. в типогр. П. Маркелов
Уполномоченный Главлита Б—18461.
Формат 62×94/16 Печ. л. 29 Знак. в печ. л. 52400 Авт. л. 37,97 Сдано в тип.
Биомедгиз 203. МД 43. Тираж 5 200.
14/VIII 1935 г. Подп. к печ. 17/I—21 II 1936 г. Заказ 1049
Цена 8 р. 55 к. Переплет 1 р. 20 к.
16-я типография треста «Полиграфкнига», Трехпрудный, 9.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

В январе 1931 г., за 3 недели до своей смерти, мой учитель проф. Пауль Тренделенбург передал мне рукопись II тома своего сочинения «Гормоны, их физиология и фармакология» и поручил мне дополнить недостающее и выпустить книгу в свет.

В то время мы считали возможным закончить работу в течение года. Главы «Щитовидная железа», «Околощитовидные железы» и «Зобная железа» были почти готовы. В главе «Инсулярный аппарат поджелудочной железы» недоставало обоих последних разделов. Для главы «Эпифиз» была подобрана литература. В целом была обработана литература до конца 1920 г., а отчасти и до середины 1930 г.

Внешние обстоятельства помешали мне в течение трех семестров после смерти проф. Тренделенбурга посвятить себя этой работе. За это время появилось много новых работ, результаты которых должны были быть учтены.

При пополнении рукописи я стремился насколько возможно сохранить основной текст и вносил изменения лишь там, где это было необходимо вследствие появления новых работ.

Первоначально предполагалось в последней главе изложить гормоны кишечника. Я даже пополнил неполный подбор старой литературы, но, опасаясь еще больше задержать и без того запоздалый выход в свет настоящей книги, я отказался от этого намерения, по крайней мере для данного издания.

Работа над рукописью была закончена летом 1933 г. и по этот срок учтена новейшая литература.

**Берлин, декабрь 1933 г.** Отто Крайер

# ОГЛАВЛЕНИЕ

## Глава первая

## Щитовидная железа

Стр.

I. История . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 11
II. Сравнительная анатомия, эмбриология и гистология щитовидной железы . . . . . . . . . . . . . . . . 15
III. Иннервация и образование секрета . . . . . . . . 20
  а) Влияние перерезки и раздражения нервов на щитовидную железу . . . . . . . . . . . . . . . . 20
  б) Физиологические опыты для доказательства секреторной иннервации щитовидной железы . . . . . . 22
IV. Химия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 24
V. Содержание иода в щитовидной железе . . . . . . . 32
  а) Содержание иода в железах с нормальной структурой . . 32
  б) Содержание иода в щитовидных железах с ненормальной структурой . . . . . . . . . . . . . . . . 43
    1. Колоидный зоб... 43.—2. Щитовидные железы кретинов... 44.—3. Паренхиматозные щитовидные железы, бедные колоидом... 44.
  в) Накопление и подвоз иода . . . . . . . . . . . . 46
    1. Колоидные зобы и гиперпластические щитовидные железы собак... 46.—2. Колоидные зобы людей... 46.—3. Щитовидные железы базедовиков... 46.
VI. Определение биологической активности нормальной и патологически измененной щитовидной железы . . . . . . . 47
  а) Методы биологического исследования . . . . . . . 47
    1. Ацетонитриловая реакция... 47.—2. Влияние на обмен веществ... 48.—3. Влияние на метаморфоз... 50.
  б) Биологическое действие зародышевых и патологически измененных щитовидных желез . . . . . . . . . . . 51
VII. Биологическое действие соединений, близких к тироксину . . 53
VIII. Патологические изменения функции щитовидной железы человека . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 56
  а) Атиреоз, гипотиреоз, микседема, кретинизм . . . . . . 56
    1. Атиреоз... 56.—2. Гипотиреоз... 56.—3. Микседема... 59.—4. Кретинизм... 59.
  б) Гипертиреозы, болезнь Базедова . . . . . . . . . . 60
  в) Зобная дегенерация щитовидной железы . . . . . . . . 64
    1. Дифузная гиперплазия... 64.—2. Дифузный колоидный зоб... 65.—3. Узловатая гиперплазия... 65.
  г) Теории возникновения зоба . . . . . . . . . . . . 65
  д) Экспериментальный зоб у животных . . . . . . . . . 70
IX. Удаление щитовидной железы и подвоз гормона щитовидной железы млекопитающим . . . . . . . . . . . . . . . 72
  а) Общие последствия удаления щитовидной железы . . . 72

Стр.

б) Теории проявлений недостатка щитовидной железы . . . . 73
в) Антитиреоидин . . . . 75
X. Интоксикация при подвозе щитовидной железы . . . . 78
XI. Усвоение и судьба гормона щитовидной железы. Кумулятивное действие. Точка приложения. Привыкание . . . . 80
XII. Недостаточность щитовидной железы и подвоз гормона щитовидной железы. . . . . 97
А. Беспозвоночные . . . . 97
Б. Холоднокровные позвоночные . . . . 99
1. Удаление щитовидной железы... 99.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 101.
В. Птицы . . . . 106
1. Удаление щитовидной железы... 106.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 107.
Г. Млекопитающие . . . . 110
а) Влияние на рост и развитие органов . . . . 110
1. Удаление щитовидной железы...110.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 116.
б) Основной обмен после удаления щитовидной железы и подвоза гормона . . . . 124
1. Удаление железы... 124.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 126.
в) Белковый обмен . . . . 131
1. Удаление щитовидной железы... 131.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 132.
г) Углеводный обмен . . . . 135
1. Удаление щитовидной железы... 135.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 136.
д) Жировой обмен . . . . 139
е) Промежуточный обмен . . . . 140
ж) Центральная нервная система . . . . 142
з) Кровообращение . . . . 143
1. Удаление щитовидной железы... 143.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 144.
и) Дыхание . . . . 145
к) Гладкая мускулатура кишечника и матки. . . . . 146
л) Автономная нервная система . . . . 147
м) Влияние на глаз . . . . 149
н) Теплорегуляция . . . . 150
1. Удаление щитовидной железы... 150.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 152.
о) Водный обмен . . . . 153
1. Удаление щитовидной железы... 153.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 154.
п) Солевой обмен и кислотно-щелочное равновесие . . . . 157
1. Удаление щитовидной железы... 157.—2. Подвоз гормона щитовидной железы... 158.—3. Кислотно-щелочное равновесие... 160.
р) Секреция . . . . 160
с) Ферменты . . . . 161
т) Влияние удаления щитовидной железы и ее подвоза на судьбу чуждых организму веществ и на сопротивляемость ядам и авитаминозам . . . . 162
у) Влияние тиреоидектомии и подвоза щитовидной железы на действие рентгеновских лучей . . . . 166
XIII. Изменения в гистологической структуре щитовидной железы и ее функция . . . . 166
XIV. Физиология секреции щитовидной железы . . . . 171
а) Холоднокровные позвоночные . . . . 171

Стр.
б) Птицы . . . 173
в) Млекопитающие . . . 174
  1. Размер нормальной секреции железы . . . 174
  2. Влияние голода и подвоза пищи на секрецию щитовидной железы . . . 176
  3. Влияние наружной температуры на секрецию щитовидной железы . . . 181
  4. Функция щитовидной железы и зимняя спячка . . . 183
  5. Секреция щитовидной железы во время лихорадки . . . 183
  6. Лучистая энергия и функция щитовидной железы . . . 184
  7. Влияние на щитовидную железу облучения рентгеном и радием . . . 185
  8. Прочие воздействия на структуру щитовидной железы
XV. Влияние лекарств и ядов на структуру и функцию щитовидной железы . . . 185
  1. Иод и соединения иода... 185.—2. Соединения брома... 194.—3. Металлы и соединения металлов... 194.—4. Сера... 195.—5. Алкалоиды... 195.—6. Производственные фенола... 197.—7. Нитрилы... 197.—8. Недостаток кислорода, удушье... 197.—9. Витамины... 197.
XVI. Связь щитовидной железы с другими органами внутренней секреции . . . 199
  а) Передняя доля гипофиза . . . 199
  б) Задняя доля гипофиза . . . 211
  в) Яичник . . . 212
  г) Семенники . . . 214
  д) Околощитовидные железы . . . 216
  е) Кора надпочечников . . . 218
  ж) Мозговое вещество надпочечников . . . 219
  з) Инсулярный аппарат поджелудочной железы . . . 222
  и) Thymus . . . 222
  к) Эпифиз . . . 222

## Глава вторая

## Околощитовидные железы

I. История . . . 223
II. Сравнительная анатомия, эмбриология и гистология околощитовидных желез . . . 224
  1. Основные клетки... 226.—2. Оксифильные клетки... 226.
III. Заболевания человека, сопровождающиеся изменениями в околощитовидных железах . . . 227
IV. Теории, излагающие функции паращитовидных желез . . . 229
  а) Гуанидин . . . 229
  б) Обмен кальция . . . 232
  в) Кишечные расстройства . . . 233
V. Определение гормона паращитовидных желез; химия гормона . . . 234
VI. Последствия удаления паращитовидных желез . . . 238
A. Холоднокровные позвоночные . . . 240
Б. Птицы . . . 241
В. Млекопитающие . . . 241
  а) Острая тетания . . . 241
    1. Общая картина явлений выпадения... 241.—2. О местах, в которых вызываются паратиреопривные судороги и мышечные подергивания... 244.—3. Состояние автономной нервной системы... 245.—4. Обмен веществ... 247.—5. Водный обмен... 254.—6. Ферменты... 255.—7. Теплорегуляция... 255.—8. Свертывание крови.. 255.—9. Патологоанатомическая картина... 256.

Стр.
б) Хроническая недостаточность паращитовидных желез . . . 256
VII. Воздействие внешних факторов на паратиреопривные явления . . . 260
1. Подвоз солей... 260.—2. Ацидоз... 262.—3. Кровопускание, переливание крови и пр... 263.—4. Питание... 263.—5. Облученный эргостерин и свет... 266.—6. Прочие факторы... 267.
VIII. Подвоз гормона околощитовидных желез . . . 268
а) Беспозвоночные животные . . . 268
б) Холоднокровные животные . . . 268
в) Птицы . . . 268
г) Млекопитающие . . . 268
1. Устранение тетании... 268.—2. Минеральный обмен... 269.—3. Гистологические изменения костей под влиянием гормона паращитовидных желез... 279.—4. Экспериментальный фиброзный остит... 280.—5. Прочие воздействия... 282.
IX. Регуляция внутренней секреции околощитовидных желез . 284
X. Взаимная связь между околощитовидными железами и другими внутрисекреторными органами . . . 289
а) Половые железы . . . 289
б) Гипофиз . . . 291
в) Надпочечники . . . 291
г) Щитовидная железа . . . 292
д) Инсулярные клетки . . . 292

## Глава третья

## Инсулярные клетки поджелудочной железы

I. Исторические данные об исследовании значения инсулярных клеток . . . 293
II. Анатомия, гистология, эмбриология и сравнительная анатомия инсулярных клеток . . . 299
III. Заболевания человека, связанные с изменениями островков 301
IV. Общие последствия удаления поджелудочной железы . . . 304
а) Холоднокровные позвоночные . . . 304
б) Птицы . . . 305
в) Млекопитающие . . . 305
V. Доказательства значения поджелудочной железы и инсулярных клеток для экспериментального сахарного диабета . . . 309
VI. Нарушение обмена при экспериментальном панкреатическом диабете . . . 310
1. Свободный сахар и гликоген в организме... 310.—2. Судьба подвезенных углеводов... 312.—3. Потребление сахара организмом органами и кровью... 313.—4. Аноксидативная фаза расщепления сахара... 316.—5. Участие углеводов в окислении... 317.—6. Накопление углеводов... 319.—7. Образование сахара из гликогена... 320.—8. Образование сахара из белка, белковый обмен... 321.—9. Образование сахара из жиров, жировой обмен... 323.—10. Образование сахара из продуктов межуточного обмена... 324.—11. Образование кетонных тел... 325.—12. Основной обмен... 326.—13. Теплорегуляция... 326.—14. Солевой обмен... 326
VII. Получение; химические и физические свойства инсулина . . 327
а) Методы получения инсулина . . . 327
1. Цель метода экстрагирования... 328.—2. Очистка... 329.—3. Кристаллизированный инсулин ... 332
б) Свойства инсулина . . . 334
VIII. Определение содержания инсулина . . . 337

Стр.

IX. Содержание инсулина в тканях и жидкостях организма . . 341
X. Усвоение и судьба инсулина . . . . . . . . . . . 343
XI. Общее действие инсулина . . . . . . . . . . . 348
а) Растительные организмы, беспозвоночные животные . . 348
б) Холоднокровные позвоночные . . . . . . 349
в) Птицы . . . . . . . . . . . 349
г) Млекопитающие . . . . . . . . . . . 350
д) Анализ места возникновения судорог . . . . . 353
е) Сущность судорожного действия инсулина . . . . 353
XII. Нарушения обмена веществ после инсулина . . . . 356
А. Сахар крови и тканей . . . . . . . . . . . 356
Б. Какие части организма играют роль при исчезновении сахара после подвоза инсулина . . . . . . . . 363
В. Судьба сахара, исчезающего в повышенных количествах под влиянием инсулина . . . . . . . . . . . 367
а) Расщепление сахара после инсулина . . . . . . 367

1. Образование форм глюкозы, способных вступать в реакцию... 367—2. Облегчение усвоения сахара клетками... 368.—3. Анаэробная фаза расщепления сахара до молочной кислоты... 368.—4. Сжигание сахара... 370.

б) Синтез гликогена . . . . . . . . . . . 372
в) Образование гексозных эфиров фосфорной кислоты . . . 377
г) Переход сахара в неизвестные соединения . . . . . . 381
д) Образование из сахара жиров и белков . . . . . . 381
Г. Новообразование сахара после инсулина . . . . . . 382
а) Образование сахара из запасов гликогена и из гексозных эфиров фосфорной кислоты . . . . . . . . 383
б) Образование сахара из белков и жиров . . . . . . 387
Д. Жировой обмен . . . . . . . . . . . 387
Е. Белковый обмен . . . . . . . . . . . 390
Ж. Основной обмен, окисление . . . . . . . . 393
З. Прочие влияния инсулина . . . . . . . . . 397

1. Водный и солевой обмен... 397.— 2. Секреции... 399.— 3. Всасывание... 400.—4. Дыхание... 400.—5. Теплорегуляция... 400.—6. Кровообращение... 400.—7. Зрачок... 401.— 8. Мышцы желудочно-кишечного канала... 401.—9. Мускулатура матки... 402.—10. Скелетная мускулатура...403.— 11. Автономная нервная система...403.—12. Кровь... 403.— 13. Рост... 404.

XIII. Физиология и патология секреции инсулина . . . . . . . 404

1. Пути оттока инсулина... 404.—2. Размер нормального выделения инсулина... 405.—3. Центры выделения инсулина.... 406.—4. Влияние инсулина на продукцию гормона инсулярным аппаратом... 408.—5. Влияние питания на секрецию инсулина... 408.—6. Влияние мышечной работы на секрецию инсулина... 412.—7. Влияние внешней секреции поджелудочной железы на продукцию инсулина... 412.— 8. Зимняя спячка и дача инсулина... 414.—9. Местное воздействие тепла на трансплантат... 414.—10. Болевые раздражения... 415.—11. Дача инсулина при авитаминозах и отравлениях... 416.

XIV. Взаимодействие инсулярного аппарата поджелудочной железы и других органов с внутренней секрецией . . . . . . 417
а) Надпочечник . . . . . . . . . . . 417

1. Мозговое вещество надпочечников... 417.—2. Кора надпочечников... 421.

б) Щитовидная железа . . . . . . . . . . . 422

Стр.
в) Гипофиз . . . . . . . . . . 426
1. Передняя доля гипофиза... 426.—2. Задняя доля гипофиза... 431.
г) Половые железы . . . . . . . . . . 433
д) Околощитовидные железы . . . . . . . . . . 434
е) Эпифиз . . . . . . . . . . 434

## Глава четвертая

## Зобная железа

I. История исследования зобной железы . . . . . . . . . . 435
II. Эмбриология, сравнительная анатомия и гистология зобной железы . . . . . . . . . . 436
III. Заболевания человека, связанные с гистологическими изменениями зобной железы . . . . . . . . . . 438
IV. Последствия удаления тимуса и влияние его подвоза . . . . 438
а) Подвоз тимуса беспозвоночным . . . . . . . . . . 438
б) Холоднокровные позвоночные . . . . . . . . . . 438
1 Удаление железы... 438.—2. Подвоз зобной железы... 439.
в) Птицы . . . . . . . . . . 440
1. Удаление зобной железы... 440.—2. Подвоз зобной железы... 440.
г) Млекопитающие . . . . . . . . . . 441
1. Удаление зобной железы... 441.—2. Подвоз зобной железы... 446.
V. Взаимодействие зобной железы с другими эндокринными органами . . . . . . . . . . 449
а) Половые железы . . . . . . . . . . 449
б) Гипофиз . . . . . . . . . . 451
в) Надпочечники . . . . . . . . . . 451
г) Щитовидная железа . . . . . . . . . . 451
д) Паращитовидные железы . . . . . . . . . . 453
е) Эпифиз . . . . . . . . . . 453

## Глава пятая

## Эпифиз

I. История исследования функции эпифиза . . . . . . . . . . 454
II. Анатомия, гистология и эмбриология эпифиза . . . . . . . . . . 455
III. Заболевания человека, связанные с изменениями эпифиза . . . . . . . . . . 457
IV. Последствия удаления эпифиза . . . . . . . . . . 458
а) Холоднокровные . . . . . . . . . . 458
б) Птицы . . . . . . . . . . 458
в) Млекопитающие . . . . . . . . . . 458
V. Подвоз эпифиза . . . . . . . . . . 459
а) Одноклеточные . . . . . . . . . . 459
б) Холоднокровные . . . . . . . . . . 459
в) Теплокровные . . . . . . . . . . 460
VI. Взаимодействие эпифиза и других эндокринных органов . . 462
а) Половые железы . . . . . . . . . . 462
б) Гипофиз . . . . . . . . . . 463
в) Щитовидная железа . . . . . . . . . . 464
г) Инсулярные клетки поджелудочной железы . . . . . . . . . . 464
д) Тимус . . . . . . . . . . 464

# ГЛАВА I

# ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

## I. ИСТОРИЯ

До последней четверти XIX столетия наши сведения об анатомии, физиологии, функции и клинике щитовидной железы были погружены во мрак.

Вильям Гуль[1] в 1873 г. доложил в клиническом обществе в Лондоне картину болезни, которую он определил как «кретиноидные заболевания у взрослых женщин»; 4 года спустя В. М. Орд[2] назвал этот симптомокомплекс микседемой—названием, принятым и сейчас. Оба они не имели однако представления о связи этого заболевания со щитовидной железой. Правда, Орд обратил внимание на уменьшение щитовидной железы, но, как и многие врачи после него, он считал это уменьшение вторичным явлением.

Только после того как хирурги (начиная с 1882 г.) начали чаще практиковать полное удаление щитовидной железы при зобах и наблюдали при этом проявление болезни, напоминающее микседему, было обращено большое внимание на связь этой болезни со щитовидной железой. Уже в 1867 г. Сик[3] описал типичные изменения, наступившие при выпадении функции щитовидной железы у струмектомированного мальчика. Однако опасные последствия полной струмектомии стали ясны лишь после того, как в 1882 г. Ревердин в Женеве и Кохер в Берне[4] сообщили о случаях послеоперационной микседемы или cachexia strumipriva. Сначала врачи не особенно доверяли наблюдениям хирургов и составляли себе неправильное представление о сущности заболевания. Только после того как накопились сообщения о микседеме после полного удаления зоба и стали известны упоминаемые ниже опыты Шифа, Эйзельберга и Гофмейстера, были сделаны выводы, необходимые для предупреждения болезни, и по предложению Брунса (1884) по возможности избегали полного удаления зоба.

---

[1] Gull W. W., Brit. med. J., II, 518, 1873; Trans. Clin. Soc. London, 7, 180, 1874.

[2] Ord W. M., Medico-Chir. Transact., 61, 67, 1878.

[3] Sick P., Württ. med. Corr. Bl., № 25, 1887.

[4] Kocher Th., Arch. klin. Chir., 29, 254, 1883.—Подробно у Klose H. u. Büttner O., Hdb. inn. Sekr., 3, 591, 1920; Trendelenburg F., Die ersten 25 Jahre d. dtsch. Ges. f. Chir., Berlin, S. 238, 1923.

Клинические наблюдения хирургов побудили физиолога Шифа[1] вспомнить его старые опыты над животными (1856—1857) и возобновить эти эксперименты. Шиф тогда заметил, что после полного удаления щитовидной железы многие животные погибают в течение нескольких дней. Новые опыты показали, что удаление щитовидной железы у собак неминуемо вызывает смерть через 4—27 дней. Описанный им симптомокомплекс лишь частично совпадал с картиной болезни, которую наблюдали хирурги. Шиф всегда видел наступление судорог, которые скоро вызывали смерть; хирурги, правда, тоже знали предсмертные судороги после струмектомий, но часто без всяких судорог развивалась клиническая картина чистой микседемы. Клиницистов несправедливо упрекали в том, что они не обратили достаточного внимания на данные физиологии. Действительно первые опыты Шифа и др.[2] не дали ясных результатов, так как никто из них не описал картины болезни, напоминающей микседему.

Гофмейстер и Эйзельсберг[3] в 1893—1894 гг. наблюдали у травоядных (которые, как уже указал Шиф, переносят удаление щитовидной железы, не погибая при этом от судорог) задержку роста, типичную для микседемы у молодых людей.

Между 1884 и 1891 г. многие авторы пытались установить, почему некоторые млекопитающие почти закономерно погибают от судорог после удаления щитовидной железы, у других же судороги отсутствуют, но зато наступают микседематозные явления. Нет нужды останавливаться на многочисленных теориях. Окончательное объяснение в девяностых годах дали опыты Глея[4] и Вассаля и Дженерали[5]. Они доказали, что судороги зависят от выпадения функции не щитовидной, а околощитовидных желез, которые были открыты Зандштремом в 1880 г., и что, с другой стороны, удаление щитовидной железы при сохранении околощитовидных вызывает явления, наблюдаемые при микседеме у человека.

Примерно в то же время, когда были установлены последствия удаления щитовидной железы, было обращено внимание на то, что еще одно заболевание человека связано с нарушением функции этой железы. Важнейшие симптомы этой болезни были описаны в 1786 г. Пэрри у 8 пациентов и в 1802 г. Флаяни у двух пациентов. Гревс [1] описал эту болезнь в 1835—1843 гг. (Graves disease), а в 1840 г. мерзебургский врач Базедов [2] сообщил о 4 случаях, в которых наряду с увеличением щитовидной железы имелась тахикардия и экзофталм (Morbus Basedow). Невропатолог Мебиус [3] первый указал на то, что базедова болезнь является антиподом микседемы, хотя уже до этого хирурги доказали, что гиперфункция щитовидной железы патогмонична для болезни Базедова. Со времен Тийо (1880) и Рена (1884) излечение базедовой болезни наблюдалось неоднократно после оперативного уменьшения зоба.

---

[1] Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber, Würzburg, 1850; Arch. f. exper. Path., 18, 25, 1884.

[2] См. также у Fuhr F., Arch. f. exper. Path., 21, 387, 1886; Horsley V., Intern. Beitrag z. wiss. Med. Festschr. Virchow, I, 369, 1891; Klose и Büttner, l. c.; Biedl A., Inn. Sekr., 3 Verl., T. 1, S. 94, Berlin—Wien, 1918.

[3] Hofmeister F., Fortschr. Med., 10, 81, 121, 1892; Beitr. klin. Chir., II, 441, 1894; v. Eiselsberg A., Arch. klin. Chir., 49, 207, 1895.

[4] Gley E., C. r. Soc. Biol., 43, 841, 843, 1891; 44, 688, 1892; Endokrinol., 5, 73, 1929.

[5] Vassale G. e F. Generali, Arch. ital. de Biol. (Pisa), 25, 459, 1896; 26, 61, 1896.

Рациональное применение щитовидной железы для терапевтических целей впервые было предложено в 1890 г. В этом году Бирхнер [4] писал о том, что прогноз послеоперационной микседемы неблагоприятен потому, что пока все терапевтические мероприятия оказались безрезультатными [5]. В этом же году Вассаль [6] предпринял первые опыты лечения тиреоидектомированных животных впрыскиваниями экстрактов щитовидной железы. В 1891 г. Меррей [7] в Манчестере впервые попытался лечить 46-летнюю женщину, страдавшую 4—5 лет микседемой, инъекциями, а позже и дачей per os экстракта щитовидной железы. В течение 29 лет он постоянно убеждался в большой пользе такого лечения.

Наблюдения Меррея вскоре получили всеобщее признание; так, Лейхтенштерн [8], который впервые применил этот опыт в Германии, Гович [9] в Копенгагене (который впервые предложил дачу per os) и Фермерен подтвердили благоприятный результат этого метода. Многообещающие опыты Меррея (лечение микседематозных явлений пересадками щитовидной железы) скоро были превзойдены результатами, полученными дачей экстрактов и вещества щитовидной железы.

Важнейшее фармакологическое свойство щитовидной железы—повышение белкового обмена—впервые установили Мендель [10] и датчанин Фермерен [11] в 1893 г. Лейхтенштерн в 1894 г. начал применять щитовидную железу для лечения ожирения.

---

[1] Graves H. J., System of Clinical Medicine, Dublin, 674, 1846.

[2] v. Basedow K. A., Wschr. ges. Heilkunde, 197, 220, 1840.

[3] Möbius P. J., Schmidts Jb., 210, 237, 1886; Zbl. Nervenheilkunde, 10, 8, 1887.

[4] Bircher H., Slg. klin. Vortr., № 357, 1890.

[5] См. Bircher E., Dtsch. Zschr. Chir., 98, 75, 1909.

[6] Vassale G., Riv. sper. Freniatr., 16, 439, 1890.

[7] Murray G. R., Brit. med. J., II, 796, 1891; I, 334, 1896; I, 359, 1920.

[8] Leichtenstern O., Dtsch. med. Wschr., 1297, 1893.

[9] См. у Vermehren F., Dtsch. med. Wschr., 255, 1037, 1893.

[10] Mendel E., там же, 25.

[11] Vermehren F., там же, 1037. Лит. о дальнейших изменениях обмена за период 1893—1895; Roos E., Zschr. physiol. Chem., 21, 19, 1895.

Повышение основного обмена было установлено в 1895—1897 гг. Тилэ и Герингом[1] и Струве[2] и особенно точными опытами, которые были поставлены Магнусом-Леви[3] над здоровыми и микседематозными. Последний при этом установил резкое понижение окислительных процессов при микседеме и ненормальное повышение окисления у базедовиков, у которых Мюллер[4] еще в 1893 г. отметил исключительно высокое потребление кислорода.

Многие старые клинические и экспериментальные работы указывали на повышение отдачи воды после подвоза щитовидной железы, но только в 1917 г. Эппингер[5], который значительно расширил наши познания о связи щитовидной железы с водным обменом, начал систематически применять терапию щитовидной железой при нетиреогенных отеках.

В 1913 г. Гудернач[6] открыл интересный со сравнительно-физиологической точки зрения факт, что деятельность щитовидной железы определяет у амфибий переход от личиночной формы, живущей в воде, к взрослому сухопутному животному. Кормление личинок в течение нескольких дней щитовидной железой вызывает их превращение во взрослое животное. Три года спустя Аллен[7] показал, что при удалении щитовидной железы у личинок амфибий они навсегда остаются в личиночном состоянии.

Идея химического исследования щитовидной железы принадлежит хирургам. Основываясь на терапевтической ценности иода при зобе, Кохер первый предложил исследовать щитовидную железу на возможное присутствие этого элемента. Эти опыты не дали никакого результата. В 1894 г. хирург Краске побудил химика Баумана[8] произвести химический анализ щитовидной железы. Ему удалось открыть высокое содержание иода в ней и тем объяснить старинный опыт[9] излечения зоба средствами, которые, как потом оказалось, содержали иод. Сюда относятся некоторые соли, как например зибенбюргская соль, рекомендованная еще Парацельсом, и зола морской губки, которая несомненно применялась при зобе еще с 1200 г., причем еще тогда было известно, что действующее начало губки летуче. В 1811 г. парижский фабрикант селитры Куртца открыл иод в золе морских водорослей, применявшейся в его производстве. 7 лет спустя женевский врач Куандэ ввел иод в терапию зоба. Бауман и др. доказали, что иод щитовидной железы органически связан и что органическое соединение иода является носителем активности железы. В 1896 г. Освальд[1] установил, что неизмененный гормон щитовидной железы—это иодсодержащий глобулин. В 1914 г. Кендаль[2] выделил при помощи щелочного гидролиза кристаллический продукт расщепления, названный им тироксином. Продукт этот обладал всеми фармакологическими свойствами щитовидной железы.

---

[1] Thiele O., O. Hehring, Zschr. klin. Med., 30, 41, 1896.

[2] Struwe по Magnus-Levy.

[3] Magnus-Levy A., Berl. klin. Wschr., 650, 1895; Dtsch. med. Wschr., 491, 1896; Zschr. klin. Med., 33, 268, 1897.

[4] Müller F., Dtsch. Arch. klin. Med., 51, 335, 1892, 1893.

[5] Eppinger H., Zur Pathol. u. Ther. des menschl. Ödems., Berlin, 1917.

[6] Gudernatsch J. F., Arch. Entw. mechan., 35, 457, 1913.

[7] Allen B. M., J. of exper. Zool., 24, 499, 1917.

[8] Baumann E., Zschr. physiol. Chem., 21, 319, 1895.

[9] См. у Richter P., Arch. klin. Chir., 82, 951, 1907; Veil W. H. и Sturm R., Dtsch. Arch. klin. Med., 154, 327, 1927; Harington C. R., The Thyroid Gland, its Chemistry and Physiology, London, 1933.

В 1926 г. Гаррингтон[3] окончательно установил структуру тироксина, а в 1927 г. ему совместно с Баргером удался его синтез.

## II. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ[4]

Нам неизвестно, обладают ли беспозвоночные способностью накоплять иод в виде органического соединения или они обладают тканью, которая в функциональном отношении может быть сравнена с щитовидной железой позвоночных.

Ткань, образующая щитовидную железу у высших позвоночных, встречается во всем ряду позвоночных. У amphioxus это тяжеобразное образование, расположенное в виде открытого жолоба в брюшной стенке дыхательного горла. У petromyson впервые можно установить образование замкнутых пузырьков, наполненных колоидом. У амфибий орган становится парным. В то время как у рептилий обе доли железы соединены между собой, у птиц и некоторых млекопитающих опять наблюдается разделение на две несвязанные доли.

Щитовидная железа принадлежит к органам, развивающимся в эмбриональной жизни млекопитающих чрезвычайно рано. Первая закладка ее непарная. Она расположена медиально в переднем отрезке вентральной стороны головной части кишечной трубки; здесь возникает выпячивание эпителия, основание которого утолщается. Сначала соединение с эпителием фаринкса еще поддерживается удлиненным тяжем

---

[1] Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 27, 14, 1898.

[2] Kendall E. C., J. of biol. Chem., 20, 501, 1915.

[3] Harington C. R., Biochem. J., 20, 300, 1926; он же и Barger G., там же, 21, 169, 1927.

[4] Подробнее у Biedl A., Inn. Sekr., 3 изд. 1, 1, 1916; Marine D., Physiol. Rev., 2, 521, 1922; Sharpey-Schafer E., The endocrine Organs, 1, 14, 1924; Wegelin C., Hdb. spez. path. Anat. Hist., 8, 62, 1926; Berberich J. и B. Fischer-Wasels, Hdb. inn. Sekr., 1, 337, 1928.

(ductus thyreoglossus). Позже этот тяж исчезает за исключением остатков, из которых часто образуется акцессорная железистая ткань.

Наряду с этим часто можно обнаружить вторую парную закладку эпителия. Из пятой глоточной дужки образуются постбронхиальные тельца, которые у низших позвоночных не вступают в прямую связь с первой закладкой, у млекопитающих же за исключением ехидны сливаются с ней. По вопросу о том, может ли эта вторая закладка образовывать ткань щитовидной железы, нет единства мнения. Большинство исследователей оспаривает эту возможность. Ниже я еще остановлюсь на вопросе о том, каким образом из третьей и четвертой глоточной дужки образуются эпителиальные тельца или околощитовидные железы, территориально связанные со щитовидной железой.

Иногда ткань зобной железы может включиться в ткань щитовидной из четвертой пары жаберных дужек.

Ткань щитовидной железы у млекопитающих и у человека диференцируется после отделения от крыши глотки. Во второй половине эмбрионального периода в ячеистой эпителиальной ткани появляются пузырькообразные образования—первичные фоликулы. Они возникают сначала на периферии в виде просветов в компактном скоплении клеток. Дальнейшие вторичные фоликулы отшнуровываются из эпителия первичных фоликулов. К концу эмбрионального периода фоликулы часто, но не как правило заполнены колоидом.

Щитовидная железа человека индивидуально чрезвычайно широко варьирует в размере. Так например Цунц[1] установил у мужчин в возрасте от 19 до 55 лет средний вес в 16,67 г (от 8,5 г до 59,2 г). Вегелин[2] в Киле определил следующий средний вес железы:

| | грамм | | грамм |
|---|---|---|---|
| 10 дней . | 1,9 | 21—30 лет | 23,5 |
| Полгода . | 1,55 | 31—40 » | 24,0 |
| 1 год . . . | 2,4 | 51—60 » | 25,3 |
| 4 года . . | 6,12 | 61—70 » | 19,0 |
| 11—15 лет | 11,2 | 71—80 » | 20,0 |
| 16—20 » | 22,0 | 81—90 » | 21,2 |

Определенной разницы в весе мужской и женской щитовидной железы очевидно не существует. Это ясно из наблюдений Рессле и Рулэ[3], которые в Иене и Базеле взвешивали здоровые железы (табл. 1).

---

[1] Zunz E., Arch. internat. Physiol., 16, 288, 1921.
[2] Wegelin C., Hdb. spez. Path. Anat., S. 1, 1923.
[3] Rössle R. и Roulet F., Mass und Zahl in der Pathologie, Berlin und Wien, 66, 1932 (лит.).

*Таблица 1 (по Рессле и Рулэ)*

| Возраст | Вес железы в граммах | |
|---|---|---|
| | мужчины | женщины |
| 1 месяц . . . . . . . | 2,91 | 2,75 |
| 2—12 мес. . . . . . . | 3,05 | 2,19 |
| 1— 5 лет . . . . . . . | 6,07 | 4,35 |
| 6—10 » . . . . . . . | 8,38 | 7,75 |
| 11—15 » . . . . . . . | 12,52 | 11,50 |
| 16—20 » . . . . . . . | 23,54 | 20,74 |
| 21—30 » . . . . . . . | 27,77 | 28,94 |
| 31—40 » . . . . . . . | 31,82 | 32,28 |
| 41—50 » . . . . . . . | 31,40 | 29,80 |
| 51—60 » . . . . . . . | 30,00 | 28,78 |
| 61—70 » . . . . . . . | 30,45 | 31,14 |
| 71—90 » . . . . . . . | 28,96 | 31,06 |

В щитовидной железе взрослого человека фоликулы представляют обычно небольшие пузырькообразные изолированные полости, которые частично сливаются между собой и образуют полости большого размера. Наряду с этим встречаются и компактные накопления клеток. Размер фоликулов весьма различен[1], он обычно колеблется между 35 и 500 μ.

Эпителиальные клетки, образующие стенку фоликулов, имеют цилиндрическую форму, причем высота их обычно в $1^1/_2$ раза больше ширины, но встречается и гораздо более плоская форма. Такая форма клеток типична для фоликулов, растянутых большим количеством колоида. Ядро лежит примерно в середине цилиндрической клетки; оно кругло и окружено каймой протоплазмы. В плоских клетках ядро чаще овально и заполняет почти всю клетку. Протоплазма богата зернышками и каплями жира.

На основании новейших исследований многие авторы[2] предполагают, что эпителий щитовидной железы состоит из двух различных клеточных элементов.

Колоид, содержащийся в фоликулах, иногда жидок, иногда же вязок; как правило центральная часть содержимого фоликула более вязка, чем периферическая. Чем колоид более вязок, тем лучше он окрашивается эозином.

Мнения гистологов о процессе образования колоида расходятся. Обычно предполагают, что колоид образуется в клетке дифузно и передвигается от наружной к внутренней поверхности стенки фоликула, а затем уже в его полость. Другие же допускают, что колоид может возникать из эпителиальных клеток, отторгнутых в полость фоликула.

---

[1] Rienhoff F. R., Jr. Medicine, 10, 257, 1931.

[2] Zechel G., Surg. etc., 52, 228, 1931; 53, 12, 1931; 54, 1, 1932; Nonidez J. F., Amer. J. Anat., 49, 479, 1932; Anat. Rec., 53, 339, 1932; Raymond N., там же, 355. С другой стороны, Marine D., Special Cytology, 558, New York, 1928; Webster B., Amer. J. Anat., 52, 147, 1933.

Многие данные физиологии щитовидной железы доказывают, что колоид может передвигаться и в обратном направлении, т. е. из полости фоликула через клетки эпителия в тканевые жидкости. Было предположено, что положение аппарата Гольджи дает представление о направлении движения колоида в эпителиальных клетках[1]. Однако при подробных исследованиях Оккельс[2] не смог установить никакой связи между положением гольджиевского аппарата и функциональным состоянием клеток щитовидной железы.

Кровоснабжение щитовидной железы особенно обильно. Тонкая сеть капиляров окружает фоликулы. Установлено, что на единицу веса щитовидная железа может содержать в шесть раз больше крови, чем почка. Через каждый грамм щитовидной железы собаки в минуту протекает от 0,88 до 8,51 см³ крови (в среднем 3,55 см³)[3].

Обильное кровоснабжение отчасти несомненно зависит от большой потребности железы в кислороде (в среднем 0,093 см³ на г/мин.)[4]. Однако размер кровоснабжения и наблюдающиеся большие колебания его не могут исключительно зависеть от определенного функционального состояния или от перемены физиологических функций паренхимы железы. По данным Рейна[5] кровоснабжение щитовидной железы в значительной мере зависит от уровня кровяного давления в организме. Изменение давления в sinus caroticus повидимому рефлекторно приводит к изменению сопротивления в сосудах железы и тем самым к изменению кровоснабжения органа, которое не зависит от его внутрисекреторной функции.

Лимфатическая система щитовидной железы также весьма разветвлена[1]. Неоднократно обнаруживали колоид в лимфатических путях. Повидимому однако это не был фоликулярный колоид, а свернувшаяся плазма лимфы. Нервы щитовидной железы[2] большей частью происходят из шейной части simpaticus. Кроме того ее иннервируют симпатические и парасимпатические волокна из n. laryngeus superior и n. recurrens. Наряду с этим к щитовидной железе ответвляются многочисленные ветви этих обоих нервов и волокна из plexus trachealis, plexus caroticus communis и plexus subclavius. При посредстве последних нервных узлов осуществляется связь с n. glossopharyngeus и ansa hypoglossi.

---

[1] Cowdry E. V., Amer J. Anat., 30, 25, 1922; Ludford R. J. и Cramer W., Proc. roy. Soc. Lond., B. 104, 28, 1928.

[2] Okkels H., Acta path. microbiol. scand., 9, 1, 1932; C. r. Soc. Biol. Paris, 112, 1691, 1933. См. также Wagschal L., там же, 107, 1015, 1931.

[3] Burton-Opitz R. Edwards D. J., Amer. J. Physiol., 43, 408, 1917; Tschuewsky J. A., Pfl. Arch., 97, 210, 1903; Knowlton F. P. и сотр., Amer. J. Physiol., 59, 446, 1922; Chiatollino A., по Ber. Physiol., 43, 814, 1928.

[4] Knowlton и сотр., см. также Walthard B., Zschr. expep. Med., 79, 451, 1931; Endokrinol., 13, 5, 1933.

[5] Rein H., Med. Klin., 882, 1932; он же и сотр., Klin. Wschr., 1636, 1932. См. также Schreger, 1791 по Harington См. стр. 14 сноска 9 Liebermeister C., Vjschr. prakt. Hlkd., 83, 31, 1864; Mason J. B. и сотр., Amer. J. Physiol., 94, 125, 1930; Dietrich S. u Schwiegk H., Arch. f. exper. Path., 165, 53, 1932.

Добавочная ткань щитовидной железы, которая по гистологическому строению схожа с последней, часто встречается у человека и млекопитающих у основания языка и у подъязычной кости в виде остатков ductus thyreoglossus или же у дуги аорты (очень часто у собак) и трахеи, у сердечной сумки или в самой мышце сердца[3]. Поэтому лишь в исключительных случаях возможно оперативно удалить всю ткань щитовидной железы. Как правило рассеянная железистая ткань остается в организме, и можно предположить, что она в большей или меньшей степени может заменить щитовидную железу.

**Компенсаторная гипертрофия[4].** Многие исследователи занимались вопросом, происходит ли после частичного удаления ткани щитовидной железы компенсаторная гипертрофия оставленной ткани?

Эпителий щитовидной железы несомненно обладает способностью к регенерации. Но размер регенераторных процессов после частичного удаления железы очень различен. В 1884 г. Вагнер впервые установил компенсаторную гипертрофию. Многие последующие исследователи находили резкое увеличение массы, оставленной в организме ткани. Как правило увеличивается количество эпителиальных клеток; клетки приобретают цилиндрическую форму, и в них заметно большое количество митозов. Количество колоида уменьшено, консистенция его жидкая, иногда он совсем отсутствует в фоликуле. Эти изменения ясно проявляются уже через 1—2 недели.

---

[1] Rienhoff W. F., Jr. Arch. Surg., 23, 783, 1931 (лит.); Medicine, 10, 257, 1931.

[2] Rhinehart D. A., Amer. J. Anat., 13, 91, 1912; Vogt M., Arch. f. exper. Path., 162, 129, 1931; Nonidez J. F., Arch. of Neur., 25, 1175, 1931; Amer. J. Anat., 48, 299, 1931 и др.

[3] Cohrs P., Berl. tierärztl. Wschr., 683, 1930.

[4] Beresowsky S., Beitr. path. Anat., 12, 122, 1893; Hürthle K., Pfl. Arch., 56, 1, 1894; Murray G. R., Brit. med. J., 11, 893, 1896; Des Ligneris M., дисс., Bern, 1907; Marine D., W. Wschr.; Williams, Arch. int. Med., 1, 349, 1908; Marine D., и Lenhart C. H., там же, 4, 253, 1909; Alquier L., C. r. Soc. Biol., 68, 755, 1910; Parreira H., C. r. Soc. Biol., 83, 1193, 1920; Loeb L., J. med. Res., 41, 481, 1920; Loeb L. a Hesselberg C., J. of exper. Med., 41, 283, 1919—1920; Loeb L., там же, 481; Hellwig A., Verh. dtsch. Ges. Chir., 47, 211, 1923; Nicholson F. M., J. of exper. Med., 39, 63, 1924; Wegelin C., Handb. spec. pathol. Anat. Hist., 8, 140, 1926 (стар. лит.); Merkel F., Beitr. klin. Chir., 140, 375, 1927; Breitner B., Erg. Chir., 21, 68, 1928; он же, Klin. Wschr., 97, 1929; Vogt и др.

То, что эти гистологические данные и компенсаторная гипертрофия не всегда обнаруживаются, несомненно зависит от многих причин, как например в первую очередь от большого подвоза иода. Ниже мы еще подробнее остановимся на том, что компенсаторная гипертрофия может быть подавлена дачей иода. Во внутриутробной жизни эта компенсаторная гипертрофия часто находит свое выражение в вышеописанных гистологических изменениях у новорожденных детенышей тиреоидектомированных матерей[1].

Имеются также многочисленные наблюдения судьбы трансплантата железы[2]. Как и при всех пересадках, трансплантат лучше всего приживает, если он взят у того же животного или у животного того же вида.

Обычно вскоре после пересадки в центре трансплантата происходят обширные дегенеративные изменения фоликулов. Начиная со второй недели, в периферических частях наблюдаются регенеративные процессы: образуются новые фоликулы с новым колоидом. У тиреоидектомированных животных, т. е. при недостатке в гормоне щитовидной железы, еще через месяцы и годы на месте трансплантата гистологически обнаруживалась нормальная железистая ткань.

## III. ИННЕРВАЦИЯ И ОБРАЗОВАНИЕ СЕКРЕТА

### а) Влияние перерезки и раздражения нервов на щитовидную железу

Надежда получить путем исследования структуры щитовидной железы после перерезки или раздражения иннервирующих ее нервов представление о зависимости ее внутренней секреции от центральной нервной системы не оправдалось. Правда, гистологические данные говорят за то, что имеются истинные секреторные волокна, так как кроме перифоликулярных сплетений удалось обнаружить волоконца, проникающие между ними внутрь клеток эпителия фоликулов.

---

[1] Halsted W. S., Johns Hopk. Hosp. Rep., 1, 373, 1896; Okita T., Acta Scholae med. Kioto, 3, 287, 1919; Tanberg A., Acta med. scand., Stockh., 56, 33, 1922 (ст. лит.); Marza E. et Marza V., C. r. Soc. Biol., 101, 234, 236, 1929; Okita T., Yoshitomi K., по Ber. Physiol., 52, 133, 1930.

[2] Cristiani H., Arch. de Physiol., 7, 65, 1895; Enderlen E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 3, 474, 1898; Lübcke O., Virch. Arch., 167, 490, 1902; Cristiani H., C. r. Soc. Biol., 55, 679, 1903; Pfeif-

Однако результаты многочисленных исследований не позволяют с уверенностью утверждать наличие нервной регуляции деятельности щитовидной железы.

Были предложены следующие методы: односторонне или двусторонне перерезают или экстирпируют шейную часть симпатического нерва, отдельные симпатические цервикальные ганглии, n. laryngei и nn. pharyngei и сравнивают гистологическую картину щитовидной железы или одной из ее долей с интактной железой или с другой долей. Мы здесь не вдаемся в изложение толкований результатов, полученных отдельными авторами[1], так как они расходятся и противоречат друг другу. Они не позволяют утверждать ни раздражающего ни тормозящего влияния симпатической нервной системы на функцию щитовидной железы тем более, что некоторые исследователи[2] вообще не обнаружили никакого влияния на выключение симпатического нерва на строение железы.

Наблюдения над животными с перерезанным блуждающим нервом также не дали однородных результатов[3]. Дальнейшие опыты над влиянием раздражения симпатического нерва[4] привели к столь разнородным выводам, что они не могли быть использованы для разрешения вопроса. По Гюртле многочасовое интермитирующее раздражение n. laryngei у собаки осталось без влияния на гистологическую картину щитовидной железы. Эксперименты о влиянии раздражения sympaticus на содержание иода в железе также не дают основания утвер-

---

fer C., Münch. med. Wschr., 1173, 1907; Stich R. u. Makkas M., Beitr. klin. Chir., 60, 431, 1908; Birchner E., Dtsch. Zschr. Chir., 98, 75, 1909; Biedl A., Inn. Sekr., 3. Verl. 1, 242, 1916; Loeb L., J. med. Res., 39, 39, 71, 1918; он же, J. of exper. Med., 41, 285, 305, 1919 до 1920; Sharpey-Schaffer E., The Endocrine Organs, 1, 25, 1925; Berberich J. u. Fischer-Wasels B., Handb. inn. Sekr., 1, 337, 1928; Hinschberger G., C. r. Soc. Biol., 106, 234, 1931; May R. M., Ann. de Physiol., 8, 336, 1932; Bredt H., Arch. Entw. mechan., 125, 1, 1932 (лит. и др.).

[1] Katzenstein J., Dtsch. med. Wschr., 793, 1899; Lübcke O., Virch. Arch., 167, 490, 1902; Wiener H., Arch. f. exper. Path., 61, 297, 1909; Missiroli A., Pathologica, 1, XX, 714, 1909; Reinhard W., Dtsch. Zschr. Chir., 180, 171, 174, 177, 1923; Tronconi V., Boll. Soc. Biol. sper., 4, 427, 1929; Galamini A., там же, 6, 94, 1931. Лит. см. также у Wegelin C. и др., 62.

[2] Walker M. L., Quart. J. exper. Physiol., Supl. 231, 1923; Schiff E. и Heinrich K. A., Dtsch. med. Wschr., 1756, 1924; Kurgono H., Virch. Arch., 257, 460, 1925; Crawford J. H. a. Hartley N. J., J. of exper. Med., 22, 179, 1925; Smith J. H. a. Moloy H. C., Anat. Rec., 45, 393, 1930; Vogt M., Arch. f. exper. Path., 162, 129, 1931.

[3] Demel R. и сотр., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 36, 306, 1926.

[4] См. у Wegelin, Hürtle K., Pfl. Arch. 56, 1, 1894; Dobrzaniecki W. и Aron M., C. r. Soc. Biol., 104, 1321, 1930; Smith и Moloy.

ждать, что симпатические волокна, идущие к железе, влияют на образование или выделение ее гормона.

## б) Физиологические опыты для доказательства секреторной иннервации щитовидной железы

При периодическом раздражении симпатического нерва (неблуждающего) в железе появляются токи действия[1]. Тип колебания тока — это медленно затихающий ток железы с продолжительным латентным периодом. Это скорее всего говорит за то, что симпатические нервы влияют на процессы обмена, протекающие в железе, как например на секрецию. Однако не удалось при помощи реакции преципитации доказать повышенное поступление тиреоглобулина в венозную кровь и лимфу железы после раздражения шейной части симпатического нерва. При скармливании щитовидной железы, взятой после раздражения симпатического нерва, выносливость по отношению к ацетонитрилу (см. ниже) была та же, что и после дачи нормальной железы; кроме того венозная кровь, взятая из железы животных, после раздражения n. laryngeus superior не влияла на рост головастиков.

Успешное доказательство повышения секреции щитовидной железы после длительного раздражения симпатического нерва повидимому удалось Кэнону и его сотрудникам[2] следующим путем: у кошек соединялся центральный отрезок правого n. phrenicus с периферическим отрезком правого шейного симпатического нерва. У 4 животных, оставшихся в живых, появились симптомы гипертиреоза. Наблюдалось учащение пульса (в среднем 222 вместо 165 у нормальных животных). Животные исхудали, появилась склонность к поносам и к выпадению волос; у одного из них образовался правосторонний экзофтальм.

Однако многократные проверочные опыты не позволили подтвердить результаты этого эксперимента[3].

Школа Кэнона дала еще одно повидимому положительное доказательство[4]. У кошек с перерезанными симпатическими нервами сердца после однократного интермитирующего раздражения шейного симпатического нерва, длящегося несколько минут, наступало ускорение пульса (например за 50 минут с 200 на 222), медленно возвращавшееся к норме. Так как это ускорение не наблюдалось при удалении щитовидной железы, авторы толкуют его как следствие повышенной отдачи тироксина в кровь. Однако и этот опыт не мог быть регулярно повторен и поэтому он имеет лишь относительную ценность. В более новых опытах Ганнея[1] у кроликов симпатический нерв перерезался с обеих сторон очень низко на шее, и периферический отрезок в течение 1—3 часов подвергался тетаническому интермитирующему раздражению. Примерно через 2 дня Ганнею удалось установить ясное повышение продукции тепла.

---

[1] Cannon W. B. a. McKeen Catteli, Amer. J. Physiol., 41, 39, 74, 1916.

[2] Cannon W. B., Amer. J. Physiol., 36, 363, 1914; 40, 126, 1916.

[3] Burget G. E., Amer. J. Physiol., 44, 492, 1917; Marine D. и сотр., Amer. J. Physiol., 45, 263, 1918; Troell A., Arch. int. Med., 17, 382, 1916 (цитир. по v. Dyke).

[4] Cannon W. B. a. Smith P. E., Amer. J. Physiol., 60, 476, 1922; см. об этом у Asher и Flack.

Повышение обмена достигло максимума на 14-й день и в среднем в результате 26 опытов равнялось +29% основного обмена. Через 40—60 дней обмен приходил в норму. У животных, у которых щитовидная железа была удалена немедленно после раздражения, теплообразование повысилось за первые два дня, а затем упало так же, как после удаления железы у обычных животных. Даже после раздражения симпатического нерва у животных, у которых железа была удалена не менее 2 недель назад, наблюдалось временное повышение теплообразования. Эти опыты, правда, позволяют утверждать, что щитовидная железа участвует в постепенно наступающем и быстро проходящем повышении обмена, но они не доказывают, что секреторные импульсы, которые поддерживали железу в состоянии повышенной функции, проводятся к ней обязательно через симпатический или вообще по нервным путям. Дальнейшие попытки доказать методом физиологического эксперимента выделение гормона после раздражения нервов щитовидной железы принадлежат школе Ашера. По Ашеру и Флаку[2] во время раздражения нервов щитовидной железы замечается более значительное влияние на кровяное давление. Сомнительно, можно ли согласно Ашеру и Флаку считать это изменение реакции следствием повышения отдачи гормона щитовидной железы. Кроме того Брун[3] при проверочных опытах не смог с уверенностью установить повышение возбудимости депрессора.

В ряде позднейших исследований Ашер[4] предположил, что удаление ganglion cervicale inferior соответствует дезиннервации щитовидной железы. После такой операции он исследовал всасывание растворов, введенных парентерально, изменение уровня хлоридов в крови после внутрибрюшинных вливаний раствора сахара и действенность мочегонных, как например эйфилина.

Влияние удаления ганглия сравнивалось с изменениями после удаления железы, и на основании частичного совпадения отдельных фактов делался вывод, что секреторные нервные пути щитовидной железы проходят в симпатическом нерве и что при их выключении выпадает секреция железы. Надо возразить против выводов школы Ашера, исследовавшей влияние щитовидной железы на основании наблюдений над едва заметными фунциями организма.

---

[1] Haney H. F., Amer. J. Physiol., 102, 249, 1922.

[2] Asher L. u. Flack M., Zschr. Biol., 55, 83, 1911.

[3] Brun F. u. Biedl A., Inn. Sekr., 3. Verl., 1, 312, 1916.

[4] Asher L. u. Pflüger O., Zschr. Biol., 87, 115, 1928; Honda T., Biochem. Zschr.. 197, 72, 1928; Wächter E., Zschr. Biol., 88, 227, 1929.

По предложению Тренделенбурга Фогт[1] попытался выяснить значение симпатического нерва для щитовидной железы при помощи хорошо известной, воспроизводимой и демонстративной реакции железы. Особенно подходящим оказалось гистологическое исследование железы после голодания и последующего обильного кормления.

Течение наблюдавшихся изменений проверялось после частичного или полного выключения симпатического нерва. У крыс одно- или двусторонне удалялся ganglion cervicale supremum вместе с примыкающей ramus intergangliaris; в части опытов перерезались и n. recurrentes. У кроликов в одной серии опытов полностью удалялись оба шейных симпатических нерва, а в другой серии—спинной мозг на уровне V или VI грудного позвонка.

Ни в одном случае не удалось доказать изменения гистологической реакции на кормление в щитовидной железе голодающего животного.

Симпатическая иннервация не является необходимой для приспособления деятельности щитовидной железы к колебаниям в приеме пищи.

## IV. ХИМИЯ[2]

По предложению хирурга Краска фрейдбургский химик Бауман[3] предпринял в 1895 г. первые увенчавшиеся успехом опыты над природой действующего начала щитовидной железы. При этом он установил, что железа содержит очень прочно связанный иод, а затем попытался изолировать действующее начало при помощи гидролиза белковых тел железы. Ниже мы еще вернемся к полученным Бауманом тиреоидину и иодотирину. Эти препараты, как предполагал и сам Бауман, не являются неизмененным гормоном щитовидной железы, а иодсодержащим продуктом расщепления белков железы.

Различные наблюдения показали, что почти все действующее начало щитовидной железы может быть удалено из экстрактов при помощи реактивов, вызывающих осаждение белков. Так, например безбелковые вытяжки из железы оказались недействительными при микседеме[1] и может быть имеют лишь незначительное влияние на ускорение метаморфоза головастиков[2].

---

[1] Vogt M., Arch. f. exper. Path., 162, 129, 1931.

[2] Старые опыты выделения белковых тел из щитовидной железы см.: Bubnow N. A., Zschr. physiol. Chem., 8, 1883; Gourlay F., J. of Physiol., 16, 23, 1894. Дальнейшие достижения химии щитовидной железы см.: Guggenheim M., Handb. inn. Sekr., 2, 36, 1929; Harington C. R., The Thyroid Gland, its Chemistry and Physiology, London, 1933.

[3] Baumann M., Zschr. physiol. Chem., 21, 319, 1895.

Тиреогландоль, бедный иодом и свободный от белка, продажный препарат щитовидной железы, почти совершенно не влияет на метаморфоз головастиков[3]. Повидимому также неправильны указания Абелина[4], что этот препарат повышает белковый обмен. Согласно Фукуи[5] тиреогландоль не обладает присущим щитовидной железе свойством понижать содержание гликогена в печени; Марк и Страдаль[6] установили, что тиреогландоль не влияет на частоту пульса и обмен у собак; Шенк[7] у тиреоидектомированных животных установил лишь весьма незначительное влияние на обмен.

При осаждении белковых тел почти весь иод переходит в осадок[8]. Поэтому уже вскоре после опубликования работ Баумана было высказано предположение, что иодсодержащий гормон железы является белковым телом. Эту точку зрения особенно энергично защищал Блюм[9].

Иодсодержащие белковые тела могут быть извлечены почти полностью[10] из свежей щитовидной железы помощью большого количества воды или физиологического раствора; при высыхании же железы наступает изменение белковых тел, вследствие которого иодсодержащие белковые вещества не переходят ни в физиологический раствор ни в фосфатную буферную смесь[11] с pH=7,4. Однако метод высушивания не остается без влияния на способность к экстрагированию[12].

Действующее иодбелковое вещество щитовидной железы принадлежит к глобулинам[13]. Освальд[14] получил его при помощи полунасыщения сульфатом амония экстрактов щитовидной железы физиологическим раствором или ее сока, полученного выжиманием. Рыхлый осадок очищается путем осаждения из его раствора иодсодержащего белкового тела алкоголем, ацетином или уксусной кислотой.

---

[1] Lanz W., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 29, 285, 1916—1917; Hutchison R. a. Edin M. C., Brit. med. J., 1, 722, 1896.

[2] Romeis H., Pfl. Arch., 173, 422, 1919.

[3] Zondek B., Geburtsh., 88, 237, 1925; Romeis.

[4] Abelin I., Biochem. Zschr., 80, 259, 1917.

[5] Fukui T., Pfl. Arch., 210, 410, 1925.

[6] Mark R. E. u. Stradal A., Pfl. Arch., 212, 486, 1926.

[7] Schenk P., Arch. f. exper. Path., 92, 1, 1922.

[8] Tambach R., Zschr. Biol., 36, 549, 1898; Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 27, 14, 1899.

[9] Blum F., Zschr. physiol. Chem., 26, 160, 1898.

[10] Baumann, Tambach, Oswald.

[11] Kendall E. C., Thyroxine, New York, 1928.

[12] Rees H. G. a. Salway A. H., Quart. J. Pharmac. Pharmacol., 5, 627, 1932.

[13] Baumann E. u. Roos E., Zschr. physiol. Chem., 21, 431, 1896.

[14] Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 27, 14, 1899; Pfl. Arch., 79, 450, 1900; Blum, Nürnberg A., Biochem. Zschr., 16, 87, 1909.

Бернс[1] экстрагирует свежую щитовидную железу 0,1 mol. раствором ацитатонатрия и в изоэлектрической точке осаждает иодтиреоглобулин разведенной уксусной кислотой. Этот метод занимает меньше времени и дает хорошо растворимый препарат, если осадок отделяется через 1—2 часа еще до полного окончания осаждения.

Тиреоглобулин (иод-тиреоглобулин) содержится в железах в весьма изменчивых количествах (10—50% сухого веса). Он плохо растворяется в дестилированной воде и хорошо в растворах нейтральных солей и щелочей. Из щелочных растворов он осаждается кислотами. Обычные средства, свoрачивающие белок, вызывают образование осадка.

Содержание иода резко колеблется в различных порциях тиреоглобулина[2]. Из нормальных желез Нюрнберг получил глобулины с содержанием иода от 0,59 до 0,89%. По Освальду содержание иода может подняться с 0,04 до более чем 1%.

Содержание в тиреоглобулине C, H, N и S более или менее постоянно (около 52%, 7%, 16% и 2%)[3].

При фракционированном осаждении белков путем добавления гидроксида железа к соку из щитовидной железы, полученному при выжимании, и при определенных количественных взаимоотношениях получают иодсодержащее белковое тело с максимум 1,8% иода[4].

При кислом гидролизе по методу Баумана удалось получить из иодтиреоглобулина продукт, содержание иода в котором и прочие свойства соответствовали иодотирину (см. ниже), полученному непосредственно из желез[5]. Тиреоглобулин, приготовленный по Освальду, при внутривенном впрыскивании кроликам влияет как антиген; сыворотка подопытных животных приобретает свойство преципитировать растворы тиреоглобулина всех видов животных[6]. Этой реакцией пользуются для контроля выделения тиреоглобулина щитовидной железой (см. стр. 80).

Иодтиреоглобулин обладает всеми фармакологическими свойствами, типичными для щитовидной железы; так например он благотворно действует на проявления микседемы[1], повышает основной обмен[2], способствует метаморфозу головастиков и аксолотлей[3] и повышает сопротивляемость мышей по отношению к ацетонитрилу[4].

---

[1] Barnes B. O., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 680, 1932.

[2] Oswald A., l. c. и Beitr. chem. Physiol. Path., 2, 545, 1902; Pfl. Arch., 164, 506, 1916; Blum F., Zschr. physiol. Chem., 26, 160, 1898; он же, Grützner R., там же, 91, 400, 1914; Nürnberg, см. также Gutman A. B. и сотр., J. of biol. Chem., 97, 303, 1932.

[3] Oswald, Nürnberg.

[4] Lunde G. и Wülfert K., Endokrinol., 4, 401, 1929.

[5] Oswald, Nürnberg.

[6] Hicks C. S., J. of Physiol., 62, 198, 1926; Hektoen L., Carlson A. J. и Schulhof R., J. amer. med. Assoc., 81, 86, 1923; Amer. J. Physiol., 81, 861, 1927.

Другое белковое тело—нуклеопротеид, которое Освальд получил из щитовидной железы путем насыщения экстрактов сульфатом амония, оказалось недейственным.

Вышеупомянутый иодотирин Бауман[5] получил, воздействуя на ткань щитовидной железы 10% серной кислотой при температуре кипения. Активный продукт, который при этом почти не растворился, был извлечен кипящим 85% алкоголем.

После удаления жиров из остатка, получившегося после испарения алкоголя, активное вещество растворялось 5% натронной щелочью и снова осаждалось уксусной кислотой.

Тиреоидин или иодотирин, полученный таким путем, представляет собой коричневатый порошок, который почти не растворим в воде, с трудом растворяется в алкоголе и легко в щелочах. Он не дает белковых реакций. Содержание в нем иода колеблется в широких пределах; были получены порции с содержанием иода от 2,9 до 14,5%, обычно же тиреоидин содержит около 10% иода.

Иодотирин не является целостным веществом. Он не находится в щитовидной железе в готовом виде. Это доказывается тем, что обычно растворимый в алкоголе иодотирин не переходит в алкоголь из негидролизированной щитовидной железы[6].

Иодотирину свойственно типичное для щитовидной железы фармакологическое действие: он уменьшает зоб, повышает общий белковый, жировой и углеводный обмен[7], ускоряет метаморфоз головастиков[8] и повышает сопротивляемость мышей к ацетонитрилу[9]. Однако при сравнении действия иодотирина с действием порошка щитовидной железы с тем же содержанием иода активность иодотирина часто оказывается ниже порошка железы или иодтиреоглобулина с тем же содержанием иода, как например при опытах с основным и азотистым обменом у микседематозных[1], при установлении повышения сопротивляемости к ацетонитрилу[2], при наблюдении над влиянием на микседематозные явления у тиреоидектомированных коз[3] и на скорость пульса у собак[4].

---

[1] Oswald, Pick E. P. u. Pineles F., Zschr. exper. Path. u. Ther., 7, 518, 1909—1910; Lanz W., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 29, 285, 1916—1917.

[2] Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 268, 1897; Barnes B. O., Amer. J. Physiol., 101, 583, 1932.

[3] Romeis B., Biochem. Zschr., 141, 121, 1923; Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 63, 557, 1928.

[4] Hunt, Reid, Arch. int. Med., 35, 671, 1925.

[5] Baumann E., Zschr. physiol. Chem., 21, 319, 1895; он же и Roos E., 481; см. также v. Fürth O. u. Schwarz G., Pfl. Arch., 124, 113, 1908.

[6] Blum F., Zschr. physiol. Chem., 26, 160, 1898.

[7] Roos E., Zschr. physiol. Chem., 22, 18, 1896; Münch. med. Wschr., 1896, 1157; Granitz E., Münch. med. Wschr., 312, 1896; Hennig A., там же, 313; Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 269, 1897; Fukui T., Pfl. Arch., 210, 410, 1925.

[8] Romeis H., Zschr. exper. Med., 4, 378, 1916; 5, 99, 1917; Biochem. Zschr., 141, 121, 1923.

[9] Hunt, Reid a. Seidell A., J. of Pharmacol., 2, 15, 1910;

После опытов Баумана с гидролизом, в результате которых был выделен хотя и активный, но несомненно недостаточно очищенный продукт расщепления, последовали многочисленные дальнейшие исследования над гидролитической расщепляемостью белка щитовидной железы и влиянием расщепления на активность препарата. Приведу результаты важнейших работ:

Конечными продуктами расщепления[5] оказались многочисленные аминокислоты, среди которых были открыты и триптофан и тирозин. Нюрнберг пришел к правильному убеждению, что иод связан с тирозином, но ему не удалось изолировать дииодтирозин.

При энергичном расщеплении с крепкими щелочами и кислотами, при продолжительном пептическом или триптическом переваривании, при аутолизе и гниении значительная часть или весь иод переходит в неорганическую форму, и смесь продуктов расщепления теряет свойство щитовидной железы[6]. При осторожном ферментативном расщеплении железы иод не освобождался и часть продуктов расщепления обладала типичной активностью[7].

Ни одному из авторов не удалось получить химически чистое вещество, обладающее свойствами щитовидной железы. Это удалось лишь в конце 1914 г. Кендалю, который систематически проверял и изучал влияние гидролиза на белок щитовидной железы. Кендаль, так же как до него Рус, Освальд и Нюрнберг, применил гидролиз щелочами; иодотирин оказался относительно устойчивым к щелочам[1]. Кендаль[2] установил, что после многочасового воздействия кипящей 5% натронной щелочью после прибавления избытка кислоты выпадало вещество, содержащее 40% имевшегося иода. В то время как растворимая в кислоте часть не обладала фармакологическим действием, это нерастворимое в кислотах вещество при опытах на людях и животных проявило типичное для щитовидной железы действие. После многих неудачных попыток получить из нерастворимой в кислотах порции более богатый иодом активный препарат, это наконец удалось путем нового щелочного гидролиза с 10% раствором гидрата бария (в течение суток). После этого примерно половина иода переходила в соединение, растворимое в гидроксиде бария. Остаток был нерастворим. Повторные обработки гидроксидом бария позволили получить препараты, все более богатые иодом (до 47%). После испарения алкоголя из спиртового раствора этого препарата остается беловатый нерастворимый в алкоголе осадок, содержащий 60% органически связанного иода. После растворения в щелочном алкоголе из раствора при добавлении кислот выпадают иглообразные кристаллы. Раствор этого кристаллического осадка при подкожном введении собакам и людям, больным микседемой, проявил типичное действие щитовидной железы.

---

[1] Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 269, 1897; 52, 201, 1904; Kocher A., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 29, 309, 1916—1917.

[2] Hunt, Koch F. C., J. of biol. Chem., 14, 101, 1913.

[3] Pick E. P. u. Pineles F., Zschr. exper. Path. u. Ther. 7, 5, 18 (1909—1910); v. Fürth u. Schwarz.

[4] Mark R. E., Pfl. Arch., 209, 437, 1925.

[5] Oswald A., l. c., Arch. f. exper. Path., 60, 115, 1909; 63, 263, 1910; Nürnberg A., l. c., Beitr. chem. Physiol. Path., 10, 125, 1907.

[6] Oswald, Blum, Pick и Pineles.

[7] Hutchison R., J. of Physiol., 23, 178, 1898—1899; Pick и Pineles; Cameron A. T. и Carmichaeel J., по Kendall M. C., Thyroxine, New York, 1929; Abderhalden E., Pfl. Arch., 162, 99, 1915; 175, 187, 1919; он же и Schiffmann O., там же, 183, 197, 1920; Romeis B., Zschr. exper. Med., 6, 101, 1918; Hunt, Reid, Amer. J. Physiol., 83, 257, 1923; Trendelenburg P., Biochem. Zschr., 29, 396, 1910.

Результаты, полученные Кендалем и Остербергом[3] при их попытках выяснить химический состав этих кристаллов, позволили им утверждать, что это вещество является трииод-2-окси-тетрагидроиндол-3-пропионовой кислотой. Они назвали его тироксининдол, или короче тироксин.

Вначале выход тироксина из сырья был очень невелик: из 3 т свежей щитовидной железы удавалось получить только 33 г тироксина. Позже Гарингтон[4] значительно увеличил выход, подвергая ткань железы более нежному щелочному гидролизу (он кипятил железы в течение многих часов в 10% растворе гидроксида бария). Он получил 1,3 г тироксина из килограмма железы, т. е. около 14% всего имевшегося в ней иода.

Вскоре после опубликования кендалевской структурной формулы тироксина она была подвергнута сомнению. Гарингтон доказал справедливость этих сомнений. Он удалил иод из тироксина при помощи водорода в присутствии палладия и установил, что дезиодированный тироксин идентичен синтетически полученному р-гидрокси-фенил-эфиру тирозина. Непосредственное добавление 4 атомов иода к молекуле этого вещества, для того чтобы превратить его в тироксин, не удалось. Однако, исходя из трииоднитробензола, удалось синтезировать p-гидрокси-дииод-фениловый эфир дииодтирозина.

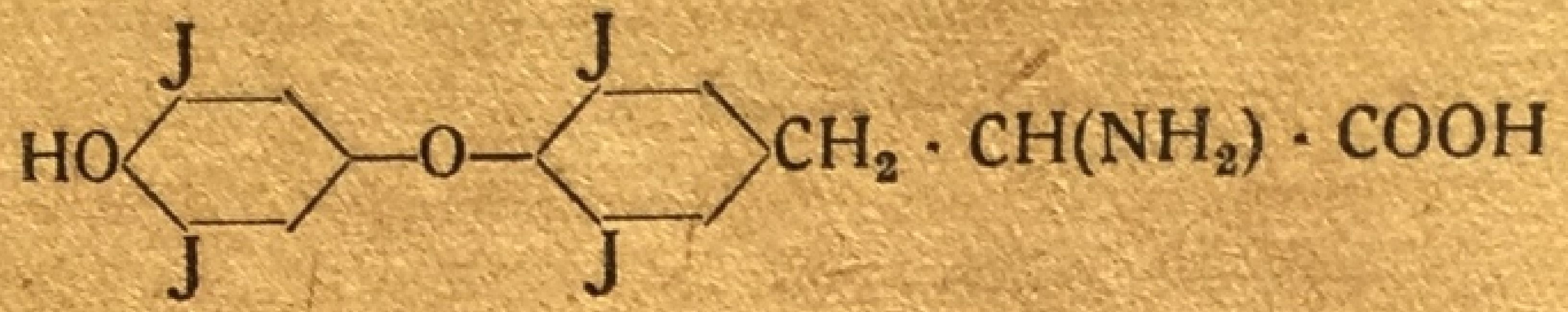
---

[1] Roos.

[2] Kendall E. C., J. biol, Chem., 20, 501, 1915; там же, 39, 125, 1919; J. amer. med. Assoc., 64, 2042, 1913; Thyroxine, New York, 1929; он же и Simonsen D. G., J. biol. Chem., 80, 357, 1928.

[3] Kendall E. C. и Osterberg A. E., J. biol. Chem., 40, 265, 1919.

[4] Harington C. R., Biochem. J., 20, 300, 1926.



Это вещество, полученное синтетическим путем, во всех отношениях идентично тироксину, получаемому из щитовидной железы[1], и обладает ее типичными фармакологическими свойствами[2].

Тироксин, $C_{15}H_{11}O_4NJ_4$, нерастворим в воде и органических растворителях. Он легко растворяется в алкоголе с добавлением щелочи или кислой соли. Растворимость в разведенных растворах кислот невелика; например растворимость в n/серной кислоте равна 1 на 77 000.

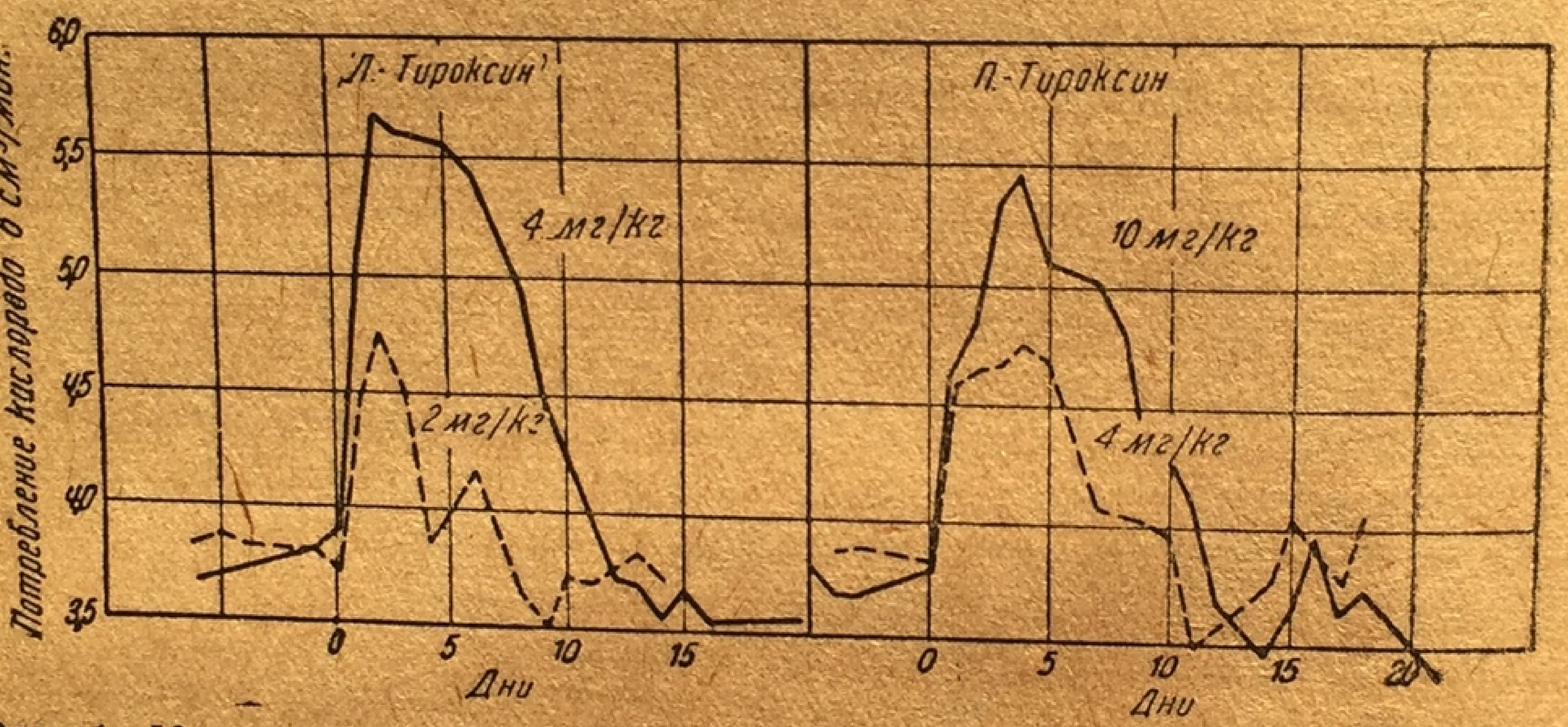


Рис. 1. Крысы. Потребление кислорода. Сравнение действия лево- и правовращающего тироксина. При 0 однократное подкожное впрыскивание 4 мг тироксина=2,6 мг иода на 1 кг (по Гаддуму).

С щелочами тироксин отчасти образует лучше растворимые соли. Содержание в нем иода равно 65,3%. При 231—233° он начинает разлагаться с выделением иода.

Тироксин обладает типичным спектром поглощения в ультрафиолетовой части. Пик поглощения находится у длины волны 325 мм[3].

---

[1] Harington C. R. u. Barger G., Biochem. J., 21, 169, 1927.

[2] Lyon D. M., Biochem. J., 21, 181, 1927; Abderhalden E. u. Hartmann J., Pfl. Arch., 117, 561, 1927; Gaddum J. H., J. of Physiol., 64, 246, 1927; Moller E. и сотр., Acta med. scand. Stockh., 74, 85, 1930.

[3] Abderhalden E. u. Rossner E., Zschr. physiol. Chem., 169, 223. 1927; Graubner W., Zschr. exper. Med., 63, 527, 1928; Moller и сотр.

При выделении из щитовидной железы и при синтезе получается оптически инактивный тироксин. Гарингтону[1] удалось получить оба оптических изомера. В необработанной железе встречается левовращающая форма[2], помощью протеолитических ферментов из железы может быть выделен левовращающий тироксин. Левовращающий тироксин энергичнее (в три раза), чем правовращающий, действует на обмен веществ у у крыс и на метаморфоз головастиков (рис. 1).

Неоднократные указания[3] на то, что тироксин действует слабее, чем щитовидная железа с тем же содержанием иода, повидимому зависят отчасти от того, что при опытах применялся не имеющийся в организме левовращающий тироксин, а правовращающий. При подкожном введении крысам левовращающий тироксин и иодтиреоглобулин (с одинаковым содержанием иода) проявляют то же действие на обмен веществ[4] (ср. рис. 1 и 2).

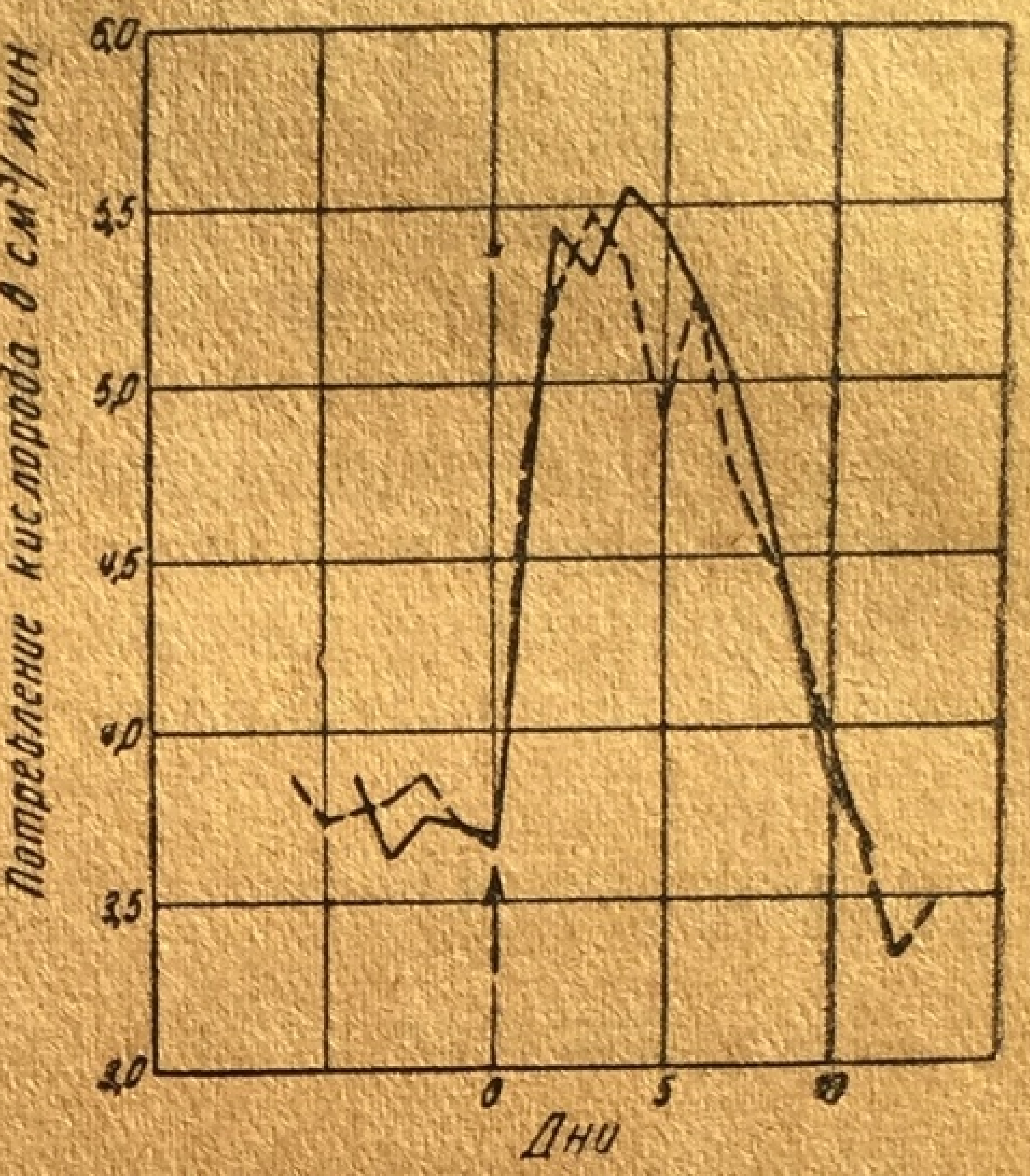


Рис. 2. Крысы (2 животных). Действие однократного подкожного впрыскивания 340 мг тиреоглобулина на 1 кг на потребление кислорода. Содержание иода в 340 мг тиреоглобулина соответствует 4 мг тироксина=2,6 мг иода. (ср. рис. 1) (по Гаддуму).

Кретмайр[5] обнаружил в продаже препараты тироксина, которые при биологической проверке оказались мало действенными, однако он не выяснил причин плохого действия.

По Кендалю из активного иодотирина Баумана лишь случайно удается получать тироксин, но чаще это не удается. Между тем тироксин не разрушается кипящей 10% серной кислотой и, будучи подмешан к желатину, может быть вновь извлечен кендалевским щелочным гидролизом. Очевидно иодотирин часто не содержит тироксина.

По Гарингтону и Ренделю[6] после щелочного гидролиза ткани щитовидной железы наряду с тироксином получается другое иодсодержащее вещество 3,5 дииодтирозин. В негидролизированной железе дииодтирозин не имеется в свободном виде; однако он мог также быть отщеплен от тиреоглобулина под влиянием претеолитических ферментов[7].

---

[1] Harington C. R., Biochem. J., 22, 1429, 1928; Gaddum.

[2] Harington C. R. a. Salter W. T., Biochem. J., 24, 456, 1930; Gaddum J. H., J. of Physiol., 68, 382, 1930.

[3] Cameron A. T., Quart. J. exper. Physiol., Suppl., p. 78, 1923; Coronedi G., Arch. internat. Pharmacodynamie, 38, 32, 1930.

[4] Gaddum.

[5] Kreimair H., Endokrinol., 4, 333, 1929; Moller.

[6] Harington Ch. R. a. Randall S. S., J. Soc. chem. Ind., 48, 296, 1929; те же, Biochem. J., 23, 373, 1929.

[7] Harington C. R. a. Randall S. S., Biochem. J., 25, 1032, 1931.

Выход дииодтирозина из различных сырых желез подвержен значительным колебаниям. Фостеру[1] удалось выделить из иодтиреоглобулина до 33% имевшегося иода в виде дииодтирозина наряду с 16% в виде тироксина. При расщеплении иодтиреоглобулина помощью панкреатина в щелочном растворе[2] до 50% всего иода было обнаружено во фракции, растворимой в кислотах.

Нужно считать, что при работе без потерь 50—60% иода, содержащегося в щитовидной железе, может быть получено из белка железы в виде дииодтирозина[3] (о действии дииодтирозина см. ниже).

В нормальной щитовидной железе содержатся незначительные количества неорганического иода[4]. Так например Гутман и его сотрудники в сухом и обезжиренном порошке из 20 желез взрослых людей нашли в среднем 0,013% неорганического иода.

Повидимому в щитовидной железе имеются следы аминов: гистамил, фенилэтиламин и р-оксифениламин[5].

## V. СОДЕРЖАНИЕ ИОДА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

### а) Содержание иода в железах с нормальной структурой

Со времени первых определений иода Бауманом появилось почти неисчислимое количество работ о содержании иода в щитовидной железе. По многим причинам данные отдельных авторов довольно значительно расходятся. Одной из причин является то, что при обычно применяемых методах сжигания ткани часть иода может ускользнуть[6], так что получаются заниженные результаты. Кроме того, как уже заметил Бауман, географические условия играют значительную роль в абсолютном и относительном содержании иода в щитовидной железе; к этому во многих местностях присоединяются сезонные колебания. Однако даже при исследовании возможно более нормального и единообразного материала обнаруживаются значительные индивидуальные различия. В помещаемых ниже таблицах собрана часть аналитического материала из многих работ.

---

[1] Foster G. L., J. of biol. Chem., 83, 345, 1928.

[2] Barnes B. O., Amer. J. Physiol., 101, 583, 1932.

[3] Harington C. R., The thyroid. gland etc., p. 91; Leland J. P. a. Foster G. L., J. of biol. Chem., 95, 165, 1932; Gutman A. и сотр., там же, 97, 303, 1932; Abelin I, Arch. f. exper. Path., 168, 722, 1932.

[4] Методику см.: Ress a. Salvay; Harington C. R. a. Randall S. S., Quart. J. Pharm. Pharmacol., 5, 629, 1932; Lawson W., Biochem. J., 27, 112, 1933.

[5] Sammartino U., Biochem. Zschr., 131, 219, 1922.

[6] Pfeiffer G., Biochem. Zschr., 195, 128, 1928; 201, 298, 1928; Reith J. F., там же, 216, 249, 1929 и 224, 223, 1930; дальн. лит.—Fellenberg Th. v., там же, 224, 170, 1930.

Зародышевая щитовидная железа[1] и железа новорожденных всегда содержит иод. Если этот иод часто не обнаруживался исследователями, то это несомненно зависит от недостатков применявшихся методик. Достаточно точные методики всегда позволяют обнаружить иод, правда относительно в гораздо меньших количествах, чем в железах взрослых (см. таблицу на стр. 34).

По данным Баумана и других щитовидная железа детей беднее иодом, чем железы взрослых. Затем содержание иода быстро нарастает до половой зрелости, после которой темп нарастания замедляется. Так например Цунц получил следующие средние данные о содержании иода в щитовидной железе:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 8— 9 лет | (12 случаев) | 8,89 мг | 40—60 лет | (9 случаев) | 26,26 мг |
| 19—30 » | (28 ») | 14,23 » | Свыше 60 лет | (2 случая) | 39,10 » |
| 30—40 » | (5 ») | 16,96 » | | | |

Многие исследователи нашли, что в старческом возрасте щитовидная железа становится беднее иодом[2].

По данным части исследователей сезонные колебания содержания иода в щитовидных железах убойного скота весьма значительны. Так например Зейдель и Фенгер[3] нашли, что у североамериканского рогатого скота и у свиней минимум относительного содержания иода приходится на апрель и май, максимум—на октябрь и ноябрь. В октябре и ноябре содержание иода в высушенных железах быков равнялось 0,243—0,335%, в апреле же и мае—0,071—0,106%. Железы баранов менее подвержены этому сезонному колебанию.

И по Кендалю и Симонсену[4] сезонные колебания в содержании иода в щитовидных железах североамериканских свиней очень велики: минимум приходится на февраль (немного меньше 0,33% сухого веса), максимум—на июль (почти 0,88%).

Наряду с этим в Уругвае[5] не наблюдается сезонных ко-

---

[1] Pellegrini R., Arch. ital. de Biol., Pisa, 65, 109, 1916; Thomas E. a. Delhougne E., Virch. Arch., 248, 201, 1924; Fellenberg Th. v., Biochem. Zschr., 174, 355, 1926; Schmitz-Moormann P., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 39, 84, 1926; Maurer E., Ducrue H. u. Palasoff W., Münch. med. Wschr., 271, 1927; Fellenberg Th. v. u. Pacher H., Biochem. Zschr., 188, 339, 1927; Abelin I., Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol., 16, 1, 94, Berlin, 1930.

[2] Напр. Aeschbacher S., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 15, 269, 1906; Pellegrini.

[3] Seidell A. a. Fenger F., J. of biol. Chem., 13, 517, 1912—1913; Fenger F. и сотр., J. amer. Chem. Soc., 53, 237, 1931; см. также Koch F. C., Proc. amer. Pharm. Assoc., 54, 371, 1907.

[4] Kendall E. C. a. Simonsen D. G., J. of biol. Chem., 80, 357, 1928.

[5] Goslino A. E. et Ferrero M. J., C. r. Soc. Biol., 99, 1446, 1928; см. также Nitzesçu и Binder.

*Таблица 2*

**Содержание иода в щитовидных железах зародышей и новорожденных**

| Род животного | Автор | Иод в высушенной железе % | Иод в свежей железе % | Иод во всей железе в мг |
|---|---|---|---|---|
| Бык: зародыш | Абелин[1] . . | 0,005—0,048 | — | — |
| Свинья новорожденная | Смит[2] . . . . | 0,064—0,236 | — | — |
| » » | Фенгер[3] . . | 0,11 —0,32 | — | — |
| Баран новорожденный | Фенгер[3] . . | 0,09 —0,36 | — | — |
| Человек: зародыш (5—9 месяцев) | Лелькес[4] . . | — | 0,00015—0,0012<br>В среднем 0,00056 | 0,001 —0,019 |
| » новорожденный | Абелин[1] . . | 0 —0,034 | — | — |
| » » | Фелленберг[5] | — | 0,00004—0,0013<br>В среднем 0,00043 | 0,0004—0,053 |
| » »<br>» » | Маурер и Диц[6] . . | —<br>— | 0,00009—0,0014<br>В среднем 0,0003 | — |
| » » | Маурер[7] . . | — | 0,00037—0,0014<br>В среднем 0,002 | — |
| » мертворожденный | Глимм[8] . . . | — | 0,0008 —0,00145<br>В среднем 0,00111 | 0,016 —0,048 |

---

[1] Abelin Ch., Arch. f. exper. Path., 124, 1, 1927.
[2] Smith G. E., J. of biol. Chem., 29, 215, 1917.
[3] Fenger F., J. of biol. chem., 12, 55, 1912.
[4] Lelkes Z., Endokrinol., 13, 35, 1933.
[5] Fellenberg Th. v., Erg. Physiol., 25, 176, 1926.
[6] Maurer E. u. Dietz St., Münch. med. Wschr., 17, 1926.
[7] Maurer E., Zschr. Kinderheilk., 43, 163, 1927.
[8] Glimm E., Biochem. Zschr., 219, 148, 1930.

*Таблица 2*

**Содержание иода в щитовидных железах зародышей и новорожденных**

| Род животного | Автор | Иод в высушенной железе % | Иод в свежей железе % | Иод во всей железе в мг |
|---|---|---|---|---|
| Бык: зародыш | Абелин[1] . . | 0,005—0,048 | — | — |
| Свинья новорожденная | Смит[2] . . . . | 0,064—0,236 | — | — |
| » » | Фенгер[3] . . | 0,11 —0,32 | — | — |
| Баран новорожденный | Фенгер[3] . . | 0,09 —0,36 | — | — |
| Человек: зародыш (5—9 месяцев) | Лелькес[4] . . | — | 0,00015—0,0012<br>В среднем 0,00056 | 0,001 —0,019<br>— |
| » новорожденный | Абелин[1] . . | 0 —0,034 | — | — |
| » » | Фелленберг[5] | — | 0,00004—0,0013<br>В среднем 0,00043 | 0,0004—0,053 |
| » » | Маурер и Диц[6] . . | — | 0,00009—0,0014<br>В среднем 0,0003 | — |
| » » |  | — |  |  |
| » » | Маурер[7] . . | — | 0,00037—0,0014<br>В среднем 0,002 | — |
| » мертворожденный | Глимм[8] . . . | — | 0,0008 —0,00145<br>В среднем 0,00111 | 0,016 —0,048 |

---

[1] Abelin Ch., Arch. f. exper. Path., 124, 1, 1927.

[2] Smith G. E., J. of biol. Chem., 29, 215, 1917.

[3] Fenger F., J. of biol. chem., 12, 55, 1912.

[4] Lelkes Z., Endokrinol., 13, 35, 1933.

[5] Fellenberg Th. v., Erg. Physiol., 25, 176, 1926.

[6] Maurer E. u. Dietz St., Münch. med. Wschr., 17, 1926.

[7] Maurer E., Zschr. Kinderheilk., 43, 163, 1927.

[8] Glimm E., Biochem. Zschr., 219, 148, 1930.

лебаний в железах рогатого скота, а у английских и шотландских овец[1] они очень незначительны; у английских овец в летние месяцы содержание иода равнялось 0,36—0,40% сухого веса, в зимние же месяцы—0,30—0,34%. О причинах наблюдающегося в некоторых местностях сезонного колебания содержания иода в щитовидных железах в точности ничего неизвестно. Повидимому дело отчасти зависит от разного содержания иода в зимней и летней пище.

Распределение иода в обеих долях щитовидной железы у отдельных индивидуумов относительно постоянно; небольшие колебания все же встречаются даже в разных частях одной и той же доли[2]. Так например по Раге разница в содержании иода в обеих долях щитовидной железы собаки равна лишь ±0,0055 мг на 1 г.

Если между удалением одной доли и другой проходит длительный период[3], то в большинстве случаев можно установить лишь незначительное повышение содержания иода в последней из удаленных долей (так например за 13 дней вместо 0,8 определено 1,43 мг на 1 г сухого вещества). Нередко не наблюдается прибавки иода.

Татум[4] и Ван-Дайк[5] исследовали распределение иода между содержимым клетки и содержимым фоликула (колоид); они опускали замороженные срезы щитовидной железы в холодный рингеровский раствор; срезы плавали на жидкости и при этом колоид быстро растворялся; после этого производился анализ содержания иода в растворе и в отцентрифугированных клетках.

Коефициент иода в клетках, колеблясь в весьма широких пределах, в среднем равнялся 0,36 у быка, 0,154 у собаки, 0,27 у свиньи, 0,33 у барана и 0,22 у человека. Он не зависит от гистологического строения железы и от подвоза иода незадолго до ее иссечения.

Таким образом как правило основная часть иода несомненно находится в колоиде фоликулов, как это предполагал еще Освальд[6], который установил параллелизм между содержа-

---

[1] Guyer-Martin, по Kendall; см. также Dawbarn Farr.

[2] Wiener H., Arch. f. exper. Path., 61, 297, 1909; Blum F. u. Grützner R., Zschr. physiol. Chem., 91, 400, 1914; Rahe J. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 34, 72, 1914; Luckhardt A. B. и сотр., J. of Pharmacol., 15, 1, 1919; van Dyke H. B., J. of biol. Chem., 54, 11, 1922, Amer. J. Physiol., 56, 168, 1921; см. также Fabozzi S., Fol. med. Napoli, 16, 260, 1930.

[3] Wiener-Nagel W. A., Roos E., Arch. f. Physiol., 1902, доп., 267; Winkelbauer A., Beitr. klin. Chir., 142, 707, 1928.

[4] Tatum A. L., J. of biol. Chem., 43, 47, 1920.

[5] Van Dyke H. B., J. of biol. Chem., 45, 325, 1921; 54, 11, 1922; Amer. J. Physiol., 56, 168, 1921; Grab W., Klin. Wschr., 1102, 1933.

[6] Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 23, 265, 1897.

*Таблица 3*

**Содержание иода в нормальной щитовидной железе человека**

| Автор | Происхождение железы | | Иод в высушенной железе в % (в среднем) | Иод в свежей железе в % (в среднем) | Иод во всей железе в мг |
|---|---|---|---|---|---|
| | Страна | Город | | | |
| Бауман[1] | Германия | Фрейбург | 0,033 | — | В среднем 2,50 |
| » | » | Берлин | 0,090 | — | » » 6,60 |
| » | » | Гамбург | 0,083 | — | » » 3,83 |
| Янсен и Роберт[2] | » | Мюнхен | 0,041 | 0,009 | » » 3,34 |
| Эшбахер[3] | Швейцария | — | 0,082 | — | » » 5,47 |
| Брановацкий[4] | » | — | 0,105 | — | — |
| Освальд[5] | » | Женева | 0,095 | 0,018 | В среднем 9,32 (1,7—25,6) |
| » | » | Лозанна | 0,071 | 0,614 | В среднем 7,07 (0,74—18,3) |
| » | » | Базель | 0,093 | 0,013 | В среднем 6,48 (2,3—17,7) |
| » | » | Цюрих | 0,091 | 0,017 | В среднем 10,27 (1,3—24,7) |
| » | » | Берн | 0,180 | 0,025 | В среднем 13,04 (1,6—32,0) |
| Клод и Бланшетиер[6] | Франция | — | — | 0,020—0,183 | — |
| Монери[7] | » | — | — | 0,060 | В среднем 4,30 |

---

[1] Baumann E., Zschr. physiol. Chem., 22, 1, 1806.
[2] Jansen u. Robert, Dtsch. Arch. klin. Med., 157, 225, 1927.
[3] Aeschbacher S., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 15, 269, 1906.
[4] Branovacky M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 39, 563, 1926.
[5] Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 23, 265, 1897.
[6] Claude H. et Blanchetière A., Arch. Physiol. Path. gen., 12, 563, 1910.
[7] Monery по Claude, Blanchetière.
[8] Zunz E., Arch. internat. Physiol., 16, 288, 1921.
[9] Pellegrini R., Arch. ital de Biol., Pisa, 65, 109, 1916.
[10] Hergloz E., Biochem. Zschr., 175, 175, 1926.

*Таблица 3*

**Содержание иода в нормальной щитовидной железе человека**

| Автор | Происхождение железы | | Иод в высушенной железе в % (в среднем) | Иод в свежей железе в % (в среднем) | Иод во всей железе в мг |
|---|---|---|---|---|---|
| | Страна | Город | | | |
| Бауман[1] | Германия | Фрейбург | 0,033 | — | В среднем 2,50 |
| » | » | Берлин | 0,090 | — | » » 6,60 |
| » | » | Гамбург | 0,083 | — | » » 3,83 |
| Янсен и Роберт[2] | » | Мюнхен | 0,041 | 0,009 | » » 3,34 |
| Эшбахер[3] | Швейцария | — | 0,082 | — | » » 5,47 |
| Брановацкий[4] | » | — | 0,105 | — | — |
| Освальд[5] | » | Женева | 0,095 | 0,018 | В среднем 9,32 (1,7—25,6) |
| » | » | Лозанна | 0,071 | 0,614 | В среднем 7,07 (0,74—18,3) |
| » | » | Базель | 0,093 | 0,013 | В среднем 6,48 (2,3—17,7) |
| » | » | Цюрих | 0,091 | 0,017 | В среднем 10,27 (1,3—24,7) |
| » | » | Берн | 0,180 | 0,025 | В среднем 13,04 (1,6—32,0) |
| Клод и Бланшетиер[6] | Франция | — | — | 0,020—0,183 | — |
| Монери[7] | » | — | — | 0,060 | В среднем 4,30 |

---

[1] Baumann E., Zschr. physiol. Chem., 22, 1, 1806.
[2] Jansen u. Robert, Dtsch. Arch. klin. Med., 157, 225, 1927.
[3] Aeschbacher S., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 15, 269, 1906.
[4] Branovacky M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 39, 563, 1926.
[5] Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 23, 265, 1897.
[6] Claude H. et Blanchetière A., Arch. Physiol. Path. gen., 12, 563, 1910.
[7] Monery по Claude, Blanchetière.
[8] Zunz E., Arch. internat. Physiol., 16, 288, 1921.
[9] Pellegrini R., Arch. ital de Biol., Pisa, 65, 109, 1916.
[10] Hergloz E., Biochem. Zschr., 175, 175, 1926.

*Таблица 3 (продолжение)*

| Автор | Происхождение железы | | Иод в высушенной железе в % (в среднем) | Иод в свежей железе в % (в среднем) | Иод во всей железе в мг |
|---|---|---|---|---|---|
| | Страна | Город | | | |
| Цунц [8] | Бельгия | — | 0,200—0,272<br>(0,044—0,426) | 0,051—0,077<br>(0,011—0,134) | В среднем 15,70<br>(4,21—44,5) |
| Пеледжрини [9] | Италия | — | 0,100 | — | В среднем 4,00 |
| Герглоц [10] | Венгрия | Будапешт | — | 0,028<br>(0,005—0,051) | » » 8,10 |
| Штрауб и Папп [11] | » | Долины, свободные от зоба | — | 0,016<br>(0,0006—0,033) | » » 2,65<br>(1,0—7,0) |
| » » » | » | Долины с распространением зоба | — | 0,016<br>(0,0026—0,039) | В среднем 4,53<br>(0,44—14,35) |
| Глимм [12] | Данциг | Данциг (21—60 лет) | — | 0,030 | В среднем 8,90 |
| Гольст и сотр. [13] | Норвегия | — | — | 0,068 | — |
| Лунде и сотр. [14] | » | — | 0,155 | 0,040 | В среднем 9,86 |
| Иолин [15] | Швеция | — | 0,156 | — | » » 8,05 |
| Вельс [16] | США | — | 0,210 | — | — |
| Леланд и Фостер [17] | » | Нью-Йорк | 0,183 | 0,040 | В среднем 9,18 |
| Гутман и сотр. [18] | » | » | 0,203 | — | » » 10,25 |
| Торино и Руф [19] | Аргентина | — | 0,514 | 0,130 | — |
| Вилела и Пэна де Азеведо [20] | Бразилия | Рио-де-Жанейро | 0,199 | — | В среднем 8,37<br>(1,2—39,0) |
| Митсуи [21] | Япония | — | — | 0,079<br>(0,020—0,161) | — |

---

[11] Straub J. u. Papp G., Endokrinol., 8, 342, 1931.

[12] Glimm E., Biochem. Zschr., 219, 148, 1930.

[13] Holst J. и сотр., Klin. Wschr., 2287, 1928.

[14] Lunde G. и сотр., Biochem. Zschr., 206, 248, 1929 (дальн. лит.).

[15] Jolin S., Wegelin C., Hdb. spec. path. Anat., 8, 47, 1926.

[16] Wells H. G. по Zunz.

[17] Leland J. P. a. Foster J. L., J. of biol. Chem., 95, 165, 1932.

[18] Gutman A. B. и сотр., J. of biol. Chem., 97, 303, 1929.

[19] Torino A. et Ruff G., Rev. Soc. argent. Biol., 5, 527, 1929.

[20] Villela G. G., C. r. Soc. Biol., 107, 182, 1931.

[21] Mitsui K., Trans. jap. path. Soc., 20, 267, 1930.

*Таблица 3 (продолжение)*

| Автор | Происхождение железы | | Иод в высушенной железе в % (в среднем) | Иод в свежей железе в % (в среднем) | Иод во всей железе в мг |
|---|---|---|---|---|---|
| | Страна | Город | | | |
| Цунц [8] | Бельгия | — | 0,200—0,272<br>(0,044—0,426) | 0,051—0,077<br>(0,011—0,134) | В среднем 15,70<br>(4,21—44,5) |
| Пеледжрини [9] | Италия | — | 0,100 | — | В среднем 4,00 |
| Герглоц [10] | Венгрия | Будапешт | — | 0,028<br>(0,005—0,051) | » » 8,10 |
| Штрауб и Папп [11] | » | Долины, свободные от зоба | — | 0,016<br>(0,0006—0,033) | » » 2,65<br>(1,0—7,0) |
| » » » | » | Долины с распространением зоба | — | 0,016<br>(0,0026—0,039) | В среднем 4,53<br>(0,44—14,35) |
| Глимм [12] | Данциг | Данциг (21—60 лет) | — | 0,030 | В среднем 8,90 |
| Гольст и сотр. [13] | Норвегия | — | — | 0,068 | — |
| Лунде и сотр. [14] | » | — | 0,155 | 0,040 | В среднем 9,86 |
| Иолин [15] | Швеция | — | 0,156 | — | » » 8,05 |
| Вельс [16] | США | — | 0,210 | — | — |
| Леланд и Фостер [17] | » | Нью-Йорк | 0,183 | 0,040 | В среднем 9,18 |
| Гутман и сотр. [18] | » | » | 0,203 | — | » » 10,25 |
| Торино и Руф [19] | Аргентина | — | 0,514 | 0,130 | — |
| Вилела и Пэна де Азеведо [20] | Бразилия | Рио-де-Жанейро | 0,199 | — | В среднем 8,37<br>(1,2—39,0) |
| Митсуи [21] | Япония | — | — | 0,079<br>(0,020—0,161) | — |

---

[11] Straub J. u. Papp G., Endokrinol., 8, 342, 1931.

[12] Glimm E., Biochem. Zschr., 219, 148, 1930.

[13] Holst J. и сотр., Klin. Wschr., 2287, 1928.

[14] Lunde G. и сотр., Biochem. Zschr., 206, 248, 1929 (дальн. лит.).

[15] Jolin S., Wegelin C., Hdb. spec. path. Anat., 8, 47, 1926.

[16] Wells H. G. по Zunz.

[17] Leland J. P. a. Foster J. L., J. of biol. Chem., 95, 165, 1932.

[18] Gutman A. B. и сотр., J. of biol. Chem., 97, 303, 1929.

[19] Torino A. et Ruff G., Rev. Soc. argent. Biol., 5, 527, 1929.

[20] Villela G. G., C. r. Soc. Biol., 107, 182, 1931.

[21] Mitsui K., Trans. jap. path. Soc., 20, 267, 1930.

*Таблица 4*

**Содержание иода в нормальной щитовидной железе позвоночных**

| Род животного | Автор | Иод в высушенной железе в % (в среднем) | Иод в свежей железе в % (в среднем) | Иод во всей железе в мг (в среднем) |
|---|---|---|---|---|
| | **Млекопитающие** | | | |
| | Бауман и Роос[1] | 0,9—0,05 | 0,026—0,156 | — |
| | Блюм и Грюцнер[2] | — | — | 1,0—1,5 |
| Овца, баран | Альдрич[3] | — | 0,025 | — |
| | | | (0,010—0,044) | — |
| | Мартен[4] | 0,30—0,40 | — | — |
| | Гюйе[5] | 0,22—0,28 | — | — |
| | Марин и Ленгарт[6] | 0,25 | 0,069 | 1,6—4,6 |
| | Освальд[7] | 0,20—0,36 | — | — |
| | Зейдель[8] | 0,095—0,279 | — | — |
| | Добарн и Фарр[9] | 0,37 —0,81 | — | 0,64 |
| | Блюм и Грюцнер[2] | — | — | — |
| Собака | Ван Дайк[10] | 0,003—0,25 | — | — |
| | Марин и Ленгарт[6] | 0,33 | 0,078 | 3,32 |
| | Марин и Вильямс[11] | 0,14 | 0,078 | 0,30 и 0,32 |
| | Пфейфер и Курт[12] | — | — | — |
| | Сюит и Элис[13] | 0,094 | — | — |
| | Зейдель[8] | 0,038—0,275 | — | — |
| | Уатс[14] | 0,005—0,34 | 0,001—0,128 | — |
| | Кодури[15] | 0,357 | — | — |
| | Граб[16] | 0,13 | | — |
| | | (0,09—0,146) | (0,024—0,036) | — |
| | Ромезо[17] | 0,2 | — | — |
| | | (0,13—0,27) | 0,036 | — |
| | Альдрич[3] | — | (0,03—0,030) | 4,57 |
| Корова, бык | Фелленберг (Англия)[18] | — | 0,027 | 10,88 |
| | » (Швейцария) | — | 0,012 | |
| | » (Австрия) | — | 0,024 | 5,61 |

---

[1] Baumaun E. u. Roos E., Zschr. physiol. Chem., 31, 481, 1806.

[2] Blum F. u. Grützner R., Zschr. physiol. Chem., 92, 360, 1914.

[3] Aldrich T. B., Amer. J. Physiol., 31, 125, 1912—1913.

[4] Martin по Kendall E. C., Thyroxine, 1929.

[5] Guyer по Kendall.

[6] Marine D. et Lenhart C. H., Arch. int. Med., 4, 440, 1909.

[7] Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 23, 265, 1897.

[8] Seidell A., J. of biol. Chem., 10, 95, 1911.

[9] Dawbar a. Farr, Austral. J. exper. Biol., 10, 119, 1932.

[10] van Dyke H. B., J. of biol. Chem., 55, 325, 1920—1921.

[11] Marine D. et Williams W. W., Arch. int. Med., 1, 349, 1908.

[12] Pfeiffer D. u. Courth H., Biochem. Zschr., 213, 74, 1929.

[13] Sweet J. E. a. Ellis J. W., J. of exper. Med., 22, 732, 1915.

[14] Watts C. F., Amer. J. Physiol., 38, 356, 1915.

[15] Caudhuri A. C., Brit. J. exper. Biol., 4, 366, 1928.

[16] Grab W., Arch. f. exper. Path., 167, 413, 1932.

[17] Romezo L. P. C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 535, 1932.

[18] Fellenberg Th. v., Erg. Physiol., 25, 176, 1926; он же, Biochem. Zschr., 174, 355, 1926.

*Таблица 4 (продолжение)*

| Род животного | Автор | Иод в высушенной железе в % (в среднем) | Иод в свежей железе в % (в среднем) | Иод во всей железе в мг (в среднем) |
|---|---|---|---|---|
| Корова, бык | Гослино и Фереро[19] | 0,35—0,52 | — | — |
| | Марин и Ленгарт[6] | 0,35 | 0,11 | — |
| | Ницеску и Биндер[20] | 0,29—0,45 | 0,076—0,088 | 13,1—16,0 |
| Лошадь | Курт[21] | — | 0,005—0,187 | 0,58—83,73 |
| | Бланшар и Симонэ[22] | — | 0,031—0,166 | — |
| Свинья | Альдрич[3] | — | 0,047<br>(0,041—0,054) | — |
| | Пфейфер[23] | — | 0,053—0,062 | — |
| | Марин и Ленгарт[6] | 0,25 | 0,088 | — |
| | Освальд[7] | 0,038—0,32 | — | 2,5—8,9 |
| | Курт[24] | — | — | 4,0—7,0 |
| | Зейдель и Фенгер[25] | — | — | — |
| Коза | Кодури[15] | 0,226 | — | — |
| Серна | Блум[26] | 0,178 | — | 1,85<br>(0,12—3,9) |
| Олень | » | 0,211 | — | 4,78<br>(1,4—10,0) |
| Кролик | Кодури[15] | 0,116 | — | — |
| | Морер и Дюкрю[27] | — | 0,012—0,033 | — |
| Морская свинка | Раббено и Валези[28] | — | 0,01 —0,018 | — |
| Крыса | Санкаран[29] | — | 0,018<br>(0,007—0,042) | — |
| | | **Птицы** | | |
| Утята | Шокерт и Фостер[30] | 0,226<br>(0,13—0,28) | — | — |
| Утка | Кодури[15] | 0,862 | — | — |
| Курица | » | 0,887 | — | — |
| Курица и петух | Азимов и сотр.[31] | — | 0,014—0,288 | — |
| Курица | Крюикшенк[32] | | 0,20 —0,35 | — |
| | | **Рыбы** | | |
| Raia clavat. | Камерон[33] | 0,283—0,438 | — | — |
| Scyllum cahicula | » | 0,719—1,160 | — | — |

---

[19] Goslino et Ferrero, C. r. Soc. Biol., 99, 1446, 1928.

[20] Nitzescu I. I. et Binder E., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 281, 1931.

[21] Courth H., Biochem. Zschr., 232, 310, 1931.

[22] Blanchard et Simonnet, Chim. et Ind., 27, 547, 1932.

[23] Pfeiffer G., Biochem. Zschr., 195, 128, 1928.

[24] Courth H., Landw. Jb., 69, 565, 1929.

[25] Seidell A. u. Fenger F., J. of biol. Chem., 13, 517, 1913.

[26] Blum F., Pfl. Arch., 77, 70, 1899.

[27] Maurer E. u. Ducrue H., Biochem. Zschr., 217, 227, 1930.

[28] Rabbeno A. et Vallesi E., Arch. internat. Pharmacodynamie, 43, 448, 1932.

[29] Sankaran G., Indian J. med. Res., 18, 1, 363, 1930—1931.

[30] Schockaert J. A. a. Foster G. L., J. of biol. Chem., 95, 89, 1932.

[31] Asimoff G., Estrin E. u. Miletzkaja S., Zschr. exper. Med., 76, 409, 1931.

[32] Cruickshank E. M., Biochem. J., 23, 11, 1044, 1929.

[33] Cameron A. T., Biochem. J., 7, 466, 1913.

нием иода и обилием колоида, и так как Гетчинсон[1] установил, что колоид активен при микседеме.

Имеется лишь немного работ о содержании тироксина в нормальной щитовидной железе. При помощи метода, предложенного Леландом и Фостером, было установлено следующее содержание иода-тироксина в нормальных щитовидных железах взрослых людей.

*Таблица 5*

| Автор | Общее содержание иода в высушенной железе в % | Иод-тироксин в высушенной железе в % | % иода-тироксина ко всему иоду | Иод-тироксин во всей железе в мг | Примечание |
|---|---|---|---|---|---|
| Леланд и Фостер . | 0,183 | 0,0486<br>(0,0076—<br>—0,0828) | 26,24<br>(11,6—<br>—34,8) | 2,41<br>(0,2—5,93) | В среднем в 31 железе |
| Гутман с сотр. . . | 0,203 | 0,0527<br>(0,011—<br>—0,138) | 25,9<br>(13,6—<br>—35,5) | 2,66 | В среднем в 2 железах |

Метод Леланда и Фостера состоит в том, что после гидролиза сухого порошка щитовидной железы помощью 2n натронной щелочи гидролизат экстрагируется бутиловым алкоголем. Последний извлекает почти весь тироксин и почти не растворяет дииодтирозина и щелочного иодида. В вытяжке бутилового алкоголя содержание тироксина устанавливается определением иода (Леланд и Фостер считают, что при анализе теряется примерно 15% иода и следовательно приведенные цифры слишком низки).

По методу, предложенному Гарингтоном и Ренделем, были получены гораздо более высокие цифры содержания тироксина в щитовидных железах животных и продажном порошке щитовидной железы.

Граб[2] определил по методу Леланда и Фостера содержание тироксина в колоиде и клетках, которые были отделены друг от друга по методу Татума, и нашел, что содержание тироксина немного выше в первом.

Вскоре после открытия иода в щитовидной железе Бауман[3] установил, что вслед за подвозом иодных соединений содержание иода в железе резко повышается. По Вернеру, Блуму[4] и его сотруднику Штрауссу[5] иод, накопленный в железе, органически связан, т. е. повышается содержание иодтиреоглобулина. По Штруссу в левой доле желез, которые были удалены у 4 собак, до подвоза иода содержалось 8,6% тиреоглобулина и 0,05% иода (по отношению к весу свежей железы); после же дачи по 0,1 NaJ в течение 10 дней в оставшейся доле было определено 13,6% тиреоглобулина и 0,11% иода; содержание иода в тиреоглобулине поднялось с 0,49 до 0,78%.

---

[1] Hutchison R., J. of Physiol., 20, 474, 1896.

[2] Grab W., Arch. f. exper. Path., 172, 586, 1933.

[3] Baumann E., Münch. med. Wschr., 309, 1896.

[4] Blum F., Zschr. physiol. Chem., 26, 160, 1898; он же и Grützner, там же, 91, 400, 1914; см. также Wiener, цит. стр. 25, прим. 4.

[5] Strauss E., Zschr. physiol. Chem., 140, 133, 1919; см. также Tobler Th., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 37, 622, 1924.

Искусственно обогащенная иодом железа обладает повышенной биологической активностью (определено по сопротивляемости мышей к ацетонитрилу)[1].

По Марину и Рогову[2] накопление иода в щитовидной железе начинается почти немедленно после внутривенного введения собаке какой-либо соли иода. Накопление идет столь энергично, что часто после внутривенного введения небольших количеств солей значительный процент иода оказывается связанным в щитовидной железе (до 18,5%) (сравни табл. 6).

*Таблица 6 (по Марину и Рогову)*

Собакам ежедневно давалось 5 мг KJ или NaJ

| Продолжительность дачи в днях | Содержание иода в миллиграммах на грамм сухого вещества | |
|---|---|---|
| | до дачи | после дачи |
| 16 | 0,08 | 4,00 |
| 18 | 0,15 | 5,57 |
| 15 | 0,32 | 2,85 |
| 16 | 0,14 | 3,07 |
| 18 | 0,52 | 4,90 |
| 18 | 0,58 | 3,85 |

В первые часы после впрыскивания иодных солей иод, накопленный в железе, еще не переведен в фармакологически активную форму. Доля, удаленная через 4 часа после впрыскивания, в такой же мере влияла на метаморфоз головастиков, как и доля, удаленная до впрыскивания.

Но зато доля, удаленная через 16—30 часов, была заметно более активна: начался синтез иодтиреоглобулина.

Накопленный иод очень прочно удерживается[3]. Иод органических иодных соединений растительного царства повидимому легче усваивается нормальной щитовидной железой собаки, чем иод иодистого калия[1].

---

[1] Hunt, Reid u. Seidel A., Hyg. Lab. Washington Bull., 47, 1909.

[2] Marine D., J. of biol. Chem., 22, 547, 1915; он же и Rogoff J. M., J. of Pharmacol., 8, 439, 1916; 9, 1, 1916; см. также Luckhardt и сотр.

[3] Baumann E., Münch. med. Wschr., 43, 309, 1896.

Кормление щитовидной железой значительно повышает содержание иода в щитовидной железе крыс (но не кроликов)[2]. Повышенное содержание иода в железе было отмечено и у птиц, которых кормили щитовидной железой[3].

Щитовидные железы зародышей также обладают способностью накоплять иод. В штате Монтана было установлено, что значительная часть новорожденных поросят обладает гиперпластической щитовидной железой, очень бедной иодом. Дача иодных солей матерям резко повысила содержание иода в щитовидных железах поросят[4].

В противоположность другим органам щитовидная железа может накоплять иод и при искусственном питании иодсодержащей жидкостью. Связывание иода тормозится цианистым калием. Аутолитические процессы делают накопление иода невозможным и приводят к отдаче содержащегося в железе иода в орошающую жидкость[5].

Штурм[6] установил, что накопление иода зависит от концентрации иода-иодида в питательной жидкости. Усвоение происходит только тогда, когда концентрация иода ниже 0,0005%. Более высокое содержание иода приводит к вымыванию иода из щитовидной железы. Органические иодные соединения (иодтропон, тироксин) не влияли на иодный обмен изолированной железы.

По Рэе и его сотрудникам[7] после фарадического раздражения шейного симпатического нерва у собак наступает заметное уменьшение содержания иода в щитовидной железе на соответствующей стороне. При контрольных исследованиях ван Дайк[8] не мог однако подтвердить правильность выводов Рэе. Перерезка n. laryngei superiori и inferiori не влияет на содержание иода в железе[9].

Штурм установил, что после инъекции адреналина наблюдается выделение иода в искусственно питаемых железах собак, нервные связи которых с организмом не были нарушены. Он считает, что это является следствием раздражения n. sympaticus[1].

---

[1] Pfeiffer G., Biochem. Zschr., 215, 197, 1929.

[2] Cameron A. T. a. Carmichael J., J. of biol. Chem., 46, 35, 1921; Nishikawa S., Fol. Endocrin. jap., 6, 51, 1930; 7, 57, 1931.

[3] Asimoff G., Estrin E. u. Miletzkaja S., Zschr. exper. Med., 76, 409, 1931.

[4] Smith G. E., J. of biol. Chem., 29, 215, 1917.

[5] Marine D. a. Feiss H. O., J. of Pharmacol., 7, 557, 1915.

[6] Sturm A., Zschr. f. exper. Med., 74, 514, 1930.

[7] Rahe J. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 34, 72, 1914; см. также Watts C. F., там же, 38, 356, 1915.

[8] van Dyke H. B., Amer. J. Physiol., 56, 168, 1921.

[9] Exner A., Pfl. Arch., 68, 103, 1897.

Таким образом и опыты над обменом иода в железе до сих пор не позволили с уверенностью доказать влияние на деятельность щитовидной железы импульсов, проводимых вегетативной нервной системой.

### б) Содержание иода в щитовидных железах с ненормальной структурой

Поскольку содержание иода подвержено необычайным колебаниям даже в щитовидных железах с нормальной структурой, некоторый интерес представляют лишь средние данные, получаемые при исследовании патологической ткани щитовидной железы.

**1. Колоидный зоб.** Абсолютное содержание иода в нормальных щитовидных железах изменяется почти параллельно содержанию колоида, однако этот параллелизм несовершенен[2]. В соответствии с этим при колоидных зобах часто находят повышенное абсолютное содержание иода. Так, Эшбахер[3] при начинающемся зобе у людей в среднем обнаружил 13 мг иода против 5,5 мг в нормальных щитовидных железах. Марин и Вильямс[4] нашли у собак с колоидным зобом 3,23 мг против 1,42 мг у нормальных животных. Однако по мере накопления колоида в зобе это увеличение абсолютного содержания иода в железе повидимому прекращается.

Вследствие того что в колоидных зобах относительное содержание иода уменьшается быстрее, чем увеличивается вес железы, общее содержание иода может становиться меньше. Низкие цифры относительного содержания иода в колоидных зобах были установлены неоднократно[5].

---

[1] С другой стороны, см. Schnittenhelm A. u. Eisler B., Zschr. exper. Med., 86, 309, 1933.

[2] См. B. Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 23, 265, 1897; Beitr. chem. Physiol. u. Pathol., 2, 545, 1908; Kocher A., Virch. Arch., 208, 86, 1912; Pellegrini R., Arch. ital. de Biol., Pisa, 65, 109, 1916; Homma H., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 36, 389, 1923; Schmitz-Moormann P., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 39, 82, 1926; v. Fellenberg Th. u. Pacher H., Biochem. Zschr., 188, 339, 1927; Jansen W. H. u. Robert F., Dtsch. Arch. klin. Med., 157, 224, 1927; Penna de Azevedo A. et Villela G. G., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 1075, 1931.

[3] Aeschbacher S., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 15, 269, 1906.

[4] Marine D. u. Williams W. W., Arch. int. Med. 1, 349, 1908.

[5] Kocher A., Virch. Arch., 208, 86, 1912; Graham A., J. of exper. Med., 24, 345, 1916; Marine, Williams, Oswald, Schmitz-Moormann, Spatz H., Zschr. Biol. IU, 41, 1918; Dtsch. Arch. klin. Med., 158, 257, 1928; Tobler Th., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 37, 622, 1924; Branovacky M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 39, 563, 1926; Lunde G. и сотр., Biochem. Zschr., 206, 248, 1929; Straub J. u. Papp G., Endokrinol., 1, 342, 1931.

**2. Щитовидные железы кретинов.** Склеротические железы кретинов всегда очень бедны иодом[1].

**3. Паренхиматозные щитовидные железы, бедные колоидом.** Как правило щитовидные железы, богатые эпителием и бедные колоидом, бедны также иодом.

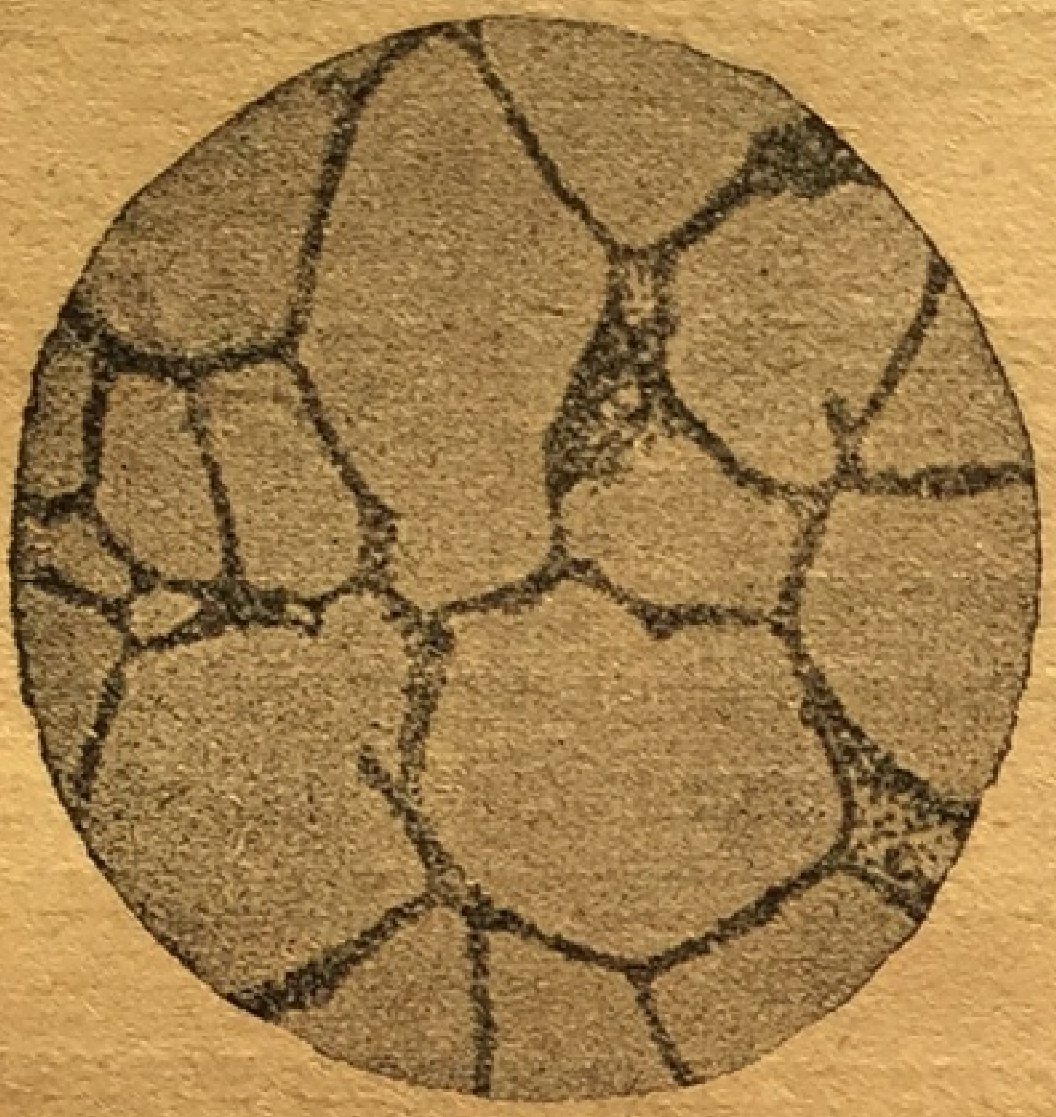


Рис. 3. Щитовидная железа (собака). Колоидный зоб.

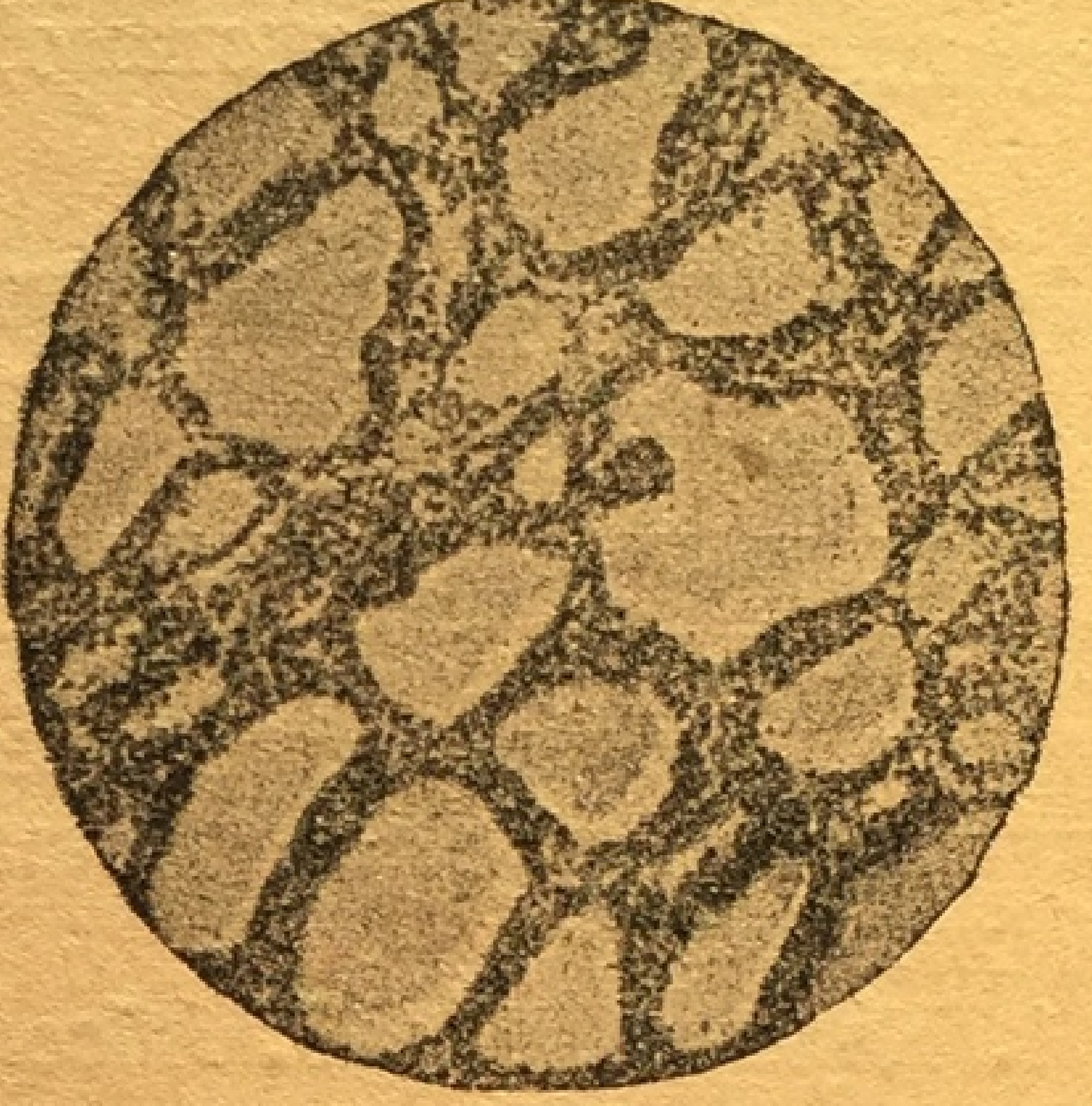


Рис. 4. Щитовидная железа (собака). Начинающаяся гиперплазия.

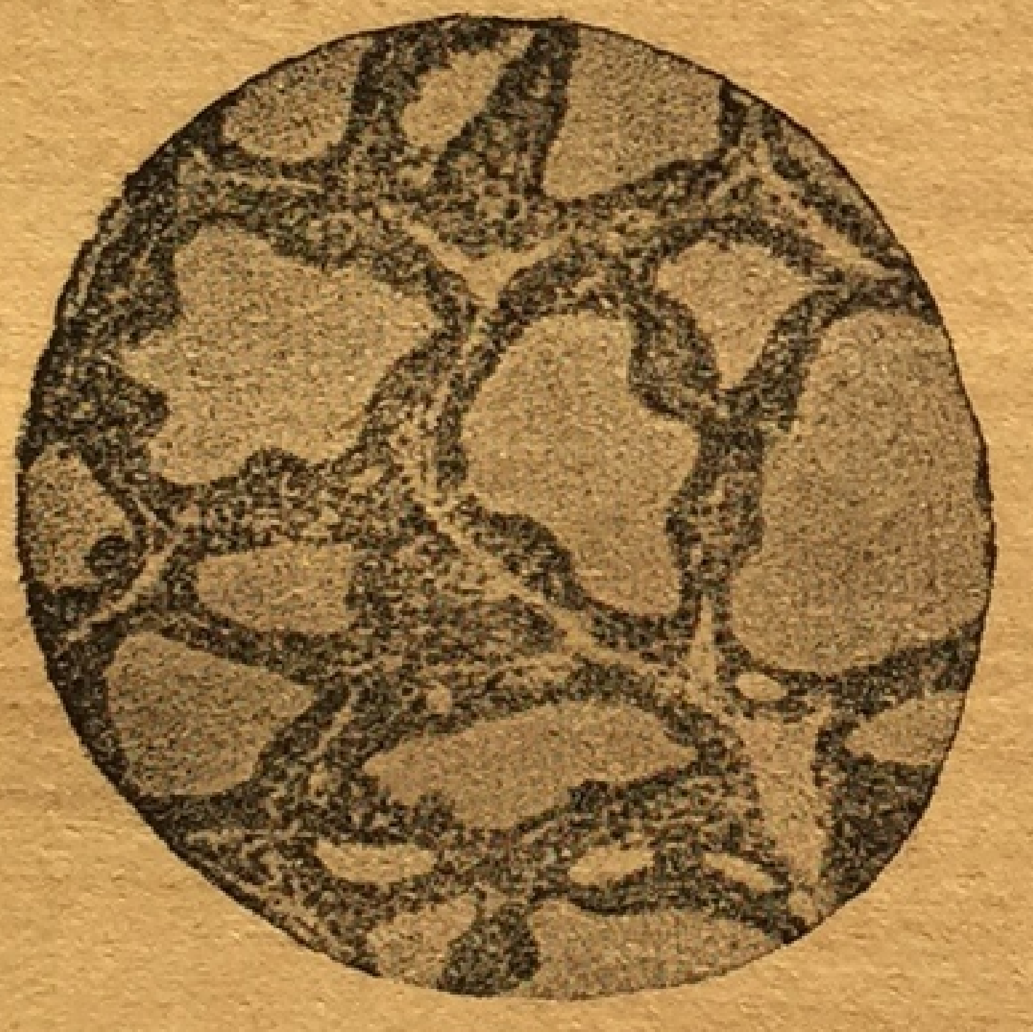


Рис. 5. Щитовидная железа (собака). Гиперплазия средней силы.

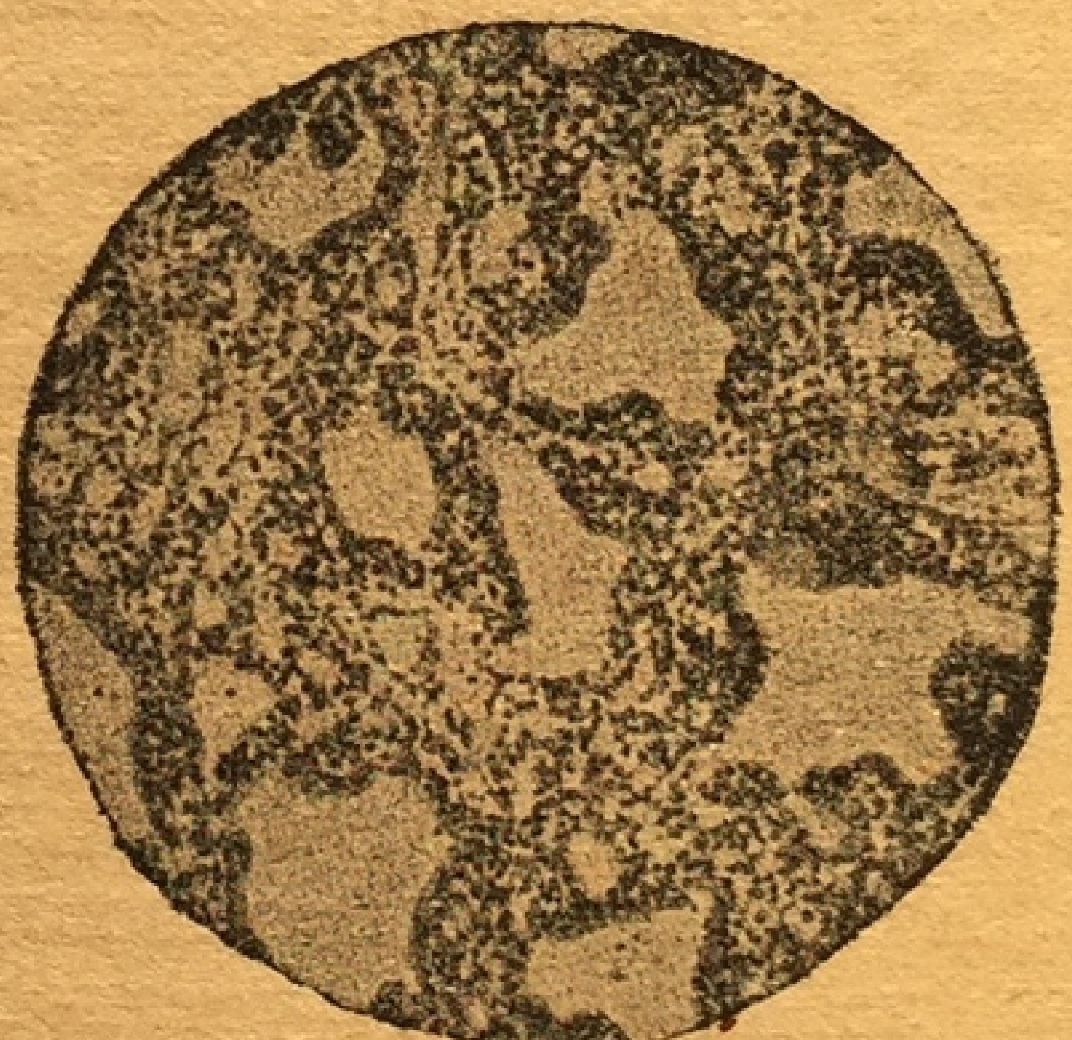


Рис. 6. Щитовидная железа (собака). Выраженная гиперплазия.

Сюда относится struma diffusa parenchymatosa neonatorum, которая обычно содержит мало иода[2]. То же относится к паренхиматозным зобам взрослых [3].

Зависимость относительного содержания иода от степени гиперплазии эпителия ясно видна из анализов, проведенных

---

[1] Granovacky M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 37, 488, 1924; 39, 563, 1926; Nydler A., там же, 39, 467, 1926; Dubois M., там же, 39, 543, 1926; Jansen W. H. u. Robert F., Dtsch. Arch. klin. Med., 157, 224, 1927; Saegesser M., Biochem. Zschr., 254, 475, 1932.

[2] Schmitz-Moormann, Abelin Ch., Arch. f. exper. Path., 124, 1, 1927.

[3] Oswald A., Beitr. chem. Physiol. u. Path., 2, 545, 1902.

Марином и его сотрудниками[1] в патологических щитовидных железах овец и собак (ср. рис. 3—6 и табл. 7). Чем резче гиперплазия, тем ниже процентное содержание иода в щитовидной железе. Так как относительное содержание иода падает быстрее, чем увеличивается вес железы, общее содержание иода падает по мере увеличения гиперплазии.

*Таблица 7 (по Марину и сотр.)*

| Гистологическая структура железы | Процентное содержание иода в свежих железах | |
|---|---|---|
| | овцы | собаки |
| Нормальная . . . | 0,069 | 0,078 |
| Начинающаяся гиперплазия . | 0,018 | 0,014 |
| Прогрессирующая гиперплазия . . . . . . | 0,013 | — |
| Средняя гиперплазия . . . . | 0,009 | 0,008 |
| Сильная гиперплазия . . . . | 0,005 | — |
| Ясно выраженная гиперплазия . . . . . . | 0,001 | 0,002 |

И в зобах базедовиков, если они бедны колоидом, содержится относительно и абсолютно мало иода[2]. Например Мерке нашел лишь 0,005—0,0075% иода в свежей щитовидной железе; по Гольсту, Лунде и сотрудникам зобы базедовиков в среднем содержат в 10 раз меньше относительного количества иода, чем нормальные щитовидные железы.

Распределение иода между эпителием и содержанием фолликулов в щитовидных железах базедовиков мало чем отличается от нормальных желез[3].

---

[1] Marine D. u. Williams W. W., Arch. int. Med., I, 349, 1908; те же и Lehnhart C. H., там же, 3, 66, 1909; те же и Friss H. O., J. of Pharmacol., 8, 557, 1916.

[2] Branovacky, Homma, Jansen a. Rober, Wilson L. B. a. Kendall E. C., Amer. J. med. Sci., 151, 79, 1916; Rogoff J. M. u. Goldblatt H., J. of Pharmacol., 17, 473, 1921; Williamson G. S. a. Pearce J. H., Quart. J. Med., 22, 21, 1928; Tobler, de Quervain F., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 39, 415, 1926; Merke F., Beitr. klin. Chir., 140, 375, 1927; Kocher, Holst J. и сотр., Klin. Wschr., 2287, 1928; Lunde, Glimm E., Biochem. Zschr., 219, 139, 1930; Krogh M. и сотр., Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.), 63, 92, 1932; Gutman A. B. и сотр., J. of biol. Chem., 97, 303, 1932.

[3] Dyke van H. B., J. of biol. Chem., 45, 325, 1921; см. также Grab.

### в) Накопление и подвоз иода

**1. Колоидные зобы и гиперпластические щитовидные железы собак.** Марин и сотрудники[1] показали, что колоидные, а особенно гиперпластические железы собак могут накоплять иод. Ван Дайк[2] установил, что при внутривенном введении скорее и сильнее всего усваивается иод иодида, медленнее— иод иодата и свободный иод. Иод тироксина усваивается слабо и очень медленно.

Содержание иода в щитовидной железе увеличивается и при кормлении щитовидной железой. Марин и Вильямс[1] установили например следующие цифры для доли удаленной до и после кормления щитовидной железы: 0,138 и 0,245; 0,014 и 0,393; 0,056 и 0,27 мг на 1 г свежей железы.

**2. Колоидные зобы людей.** При сравнении относительного содержания иода в нелеченных колоидных зобах с содержанием иода в зобах тех же людей после того, как они получали иодные соли, всегда отмечается резкое повышение: Тоблер[3] получил например вместо 0,0019% иода в свежей железе 0,063%.

В соответствии с повышением содержания иода повышается и биологическое действие порошка из колоидного зоба на потребление кислорода морской свинкой[4].

**3. Щитовидные железы базедовиков.** Способность щитовидных желез базедовиков накоплять иод видна из аналитических данных Мерке[5], который установил повышение относительного содержания иода после подвоза люголевского раствора с 0,075 на 0,22, с 0,06 на 0,42 и с 0,05 на 0,21 мг на 1 г свежей щитовидной железы. Гольст и его сотрудники[6] нашли в щитовидных железах базедовиков, леченных иодом, вместо 6,5 мг% в свежей железе до лечения 19,9—64,9 мг%. По Гутману и сотрудникам под влиянием лечения иодистым калием пониженное содержание иода тироксина на 1 г щитовидной железы базедовиков поднимается почти до нормального уровня. Содержание неорганического иода значительно превосходит содержание его в нормальных щитовидных железах людей, не леченных иодом; в среднем на 65 случаев было найдено 0,059% неорганического иода в сухом порошке вместо 0,013%.

---

[1] Marine D. a. Williams W. W., Arch. int. Med., 1, 349, 1908; он же и Lenhart C. H., там же, 4, 253, 1909; он же и Rogoff J. M., J. of Pharmacol., 8, 439, 1916.

[2] Dyke van H. B., J. of Pharmacol., 25, 166, 1925; Arch. int. Med., 41, 615, 1928.

[3] Aeschbacher S., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 15, 269, 1906; Tobler Th., там же, 37, 622, 1924; см. также Schmitz-Moormann P., там же.

[4] Krogh M. a. Lindberg A. L., Acta path. scand. (Kbenh.), 9, 21, 1932.

[5] Merke F., Beitr. klin. Chir., 140, 375, 1927; Tobler.

[6] Holst J. и сотр., Klin. Wschr., 2287, 1928; см. также Kocher A., Virch. Arch., 208, 86, 1912, Marine, Williams, Lunde G. u. Wülfert K., Endokrinol., 7, 327, 1930; Krogh u. Lindberg, Saegesser.

## VI. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОРМАЛЬНОЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рядом опытов пытались установить, во-первых, в какой мере действие щитовидной железы на животный организм изменяется параллельно изменению содержания иода и, во-вторых, имеются ли качественные различия в действии здоровых и больных желез. Оба вопроса еще не получили окончательного решения.

### а) Методы биологического исследования

**1. Ацетонитриловая реакция.** Точным методом для количественного определения активности порошка из щитовидной железы является метод Рейд-Гента[1]. В 1905 г. Гент установил, что кормление щитовидной железой вызывает у белых мышей (применялись самцы) повышение сопротивляемости к отравлению ацетонитрилом. Повышение сопротивляемости идет параллельно усвоению тироксина или порошка щитовидной железы. Действие это специфично: иодные соли или органические соединения иода за исключением соединений щитовидной железы при кратковременном подвозе не ослабляют влияния ацетонитрила[2].

Рейд-Гент изготовлял пилюли из проверяемого препарата щитовидной железы и порошка из печенья; в течение 7—14 дней он кормил мышей этими пилюлями и определял минимальную смертельную дозу введенного под кожу свежего раствора ацетонитрила; контроль ставился на животных того же помета, вскармливаемых точно так же[3]. Он нашел, что активность исследованных препаратов пропорциональна содержанию в них иода.

Эта пропорциональность была отмечена почти для всех многочисленных рыночных препаратов и порошков из щитовидной железы, которые содержали весьма различные количества иода. Однако некоторые препараты не укладывались

---

[1] Hunt R. a. Seidell A., Hyg. Lab. Washington Bul., No. 47, 1909; Hunt R., Amer. J. Physiol., 63, 257, 1923; он же, Arch. int. Med., 35, 671, 1925; Leopoldina, 4, 32, Lpz., 1929; см. также Knaffl-Lenz E., Arch. f. exper. Path., 135, 308, 1928; Mrch J. R., J. of Physiol., 67, 221, 1929.

[2] Hunt, Haffner F. u. Komiyama T., Arch. f. exper. Path., 107, 69, 1925.

[3] Haffner, Komiyama, Straub W., Dtsch. med. Wschr., 4, 1925; методику см. подробнее у Knaffl-Lenz.

*Таблица 8 (по Генту)*

Испытание 4 рыночных препаратов

| Количество миллиграммов иода, ежедневно подвезенных в виде сухой щитовидной железы | Доза ацетонитрила в миллиграммах на грамм веса мыши | |
|---|---|---|
| | переносимая | смертельная |
| 0,019 | 4,2 | ? |
| 0,0038 | 1,8 | 2,0 |
| 0,00325 | 1,9 | 2,0 |
| 0,00065 | 0,5 | 0,58 |
| Контрольное животное | — | 0,1 |

в эти рамки, причем эти препараты были полноценны и обладали даже относительно большой активностью; если активность их была бы понижена по сравнению с содержанием иода, то это могло бы быть объяснено подвозом иодных солей незадолго до иссечения железы. От чего однако зависит слишком большая активность по сравнению с содержанием иода, не выяснено.

Штрауб, Гафнер и Комияма модифицировали метод Гента; через сутки после однократного кормления веществом щитовидной железы испытывается сопротивляемость организма к внутривенному введению ацетонитрила. Устанавливают количество вещества щитовидной железы, в такой мере увеличивающее сопротивляемость, что лишь двойная доза ацетонитрила является смертельной (равная единице). Если температура постоянна (18—20°), то метод[1] дает точность до 30%.

**2. Влияние на обмен веществ.** Фрейд и Нобель[2] изучали влияние разных препаратов щитовидной железы на обмен, вводя ежедневно морским свинкам весом в 200—250 г per os определенное количество отдельных препаратов и устанавливая время до смерти. Соле[3] при помощи этого метода исследовал ряд препаратов с содержанием иода от 0,017 до 0,312% и нашел, что ядовитое действие не совсем параллельно содержанию иода. С другой стороны, по Роттлеру и Мецу[1] наблюдается значительное совпадение общего количества иода (и количества иода, не растворяющегося в кислотах) и ядовитости. Столянд[2] при таких опытах над грызунами и голубями установил, что сухой препарат, содержащий 0,44% иода, гораздо более активен, чем другой препарат, содержащий только 0,23% иода. Остается только исследовать степень точности этого метода.

---

[1] С другой стороны, см. Gaddum J. H. a. Hetherington M., Quart. J. Pharm. a. Pharmacol., 4, 173, 1931; Krogh a. Lindberg по Krogh M. a. Lindberg A. L., Acta path. scand., Københ., 9, 21, 1932.

[2] Freud P. u. Nobel E., Klin. Wschr., 1849, 1924; Nobel E., Zschr. exper. Med., 62, 540, 1928; Rainer A., Klin. Wschr., 2306, 1926.

[3] Sole A., Zschr. exper. Med., 59, 45, 1928.

Определение потери веса или повышения основного обмена у маленьких лабораторных животных[3] (мышей, крыс, морских свинок) дает представление о зависимости активности от содержания иода повидимому лишь при условии установления такой дозы щитовидной железы, которая при длительном, ежедневном подвозе вызывает определенное повышение обмена. Это известно из опытов Мерча[4], который определил дозу, вызывающую в конце концов повышение отдачи углекислоты на 15%. При обследовании различных препаратов щитовидной железы этим методом оказалось, что активность не абсолютно пропорциональна содержанию иода (табл. 9).

Изучая потребление кислорода, можно произвести точное определение степени активности железы. Крог и Линдберг определяли повышение потребления кислорода на квадратный метр поверхности тела взрослых морских свинок-самцов. Они через день, а всего 7 раз давали дозу препарата щитовидной железы, соответствующую 4,5 мг иода на квадратный метр поверхности тела. Повидимому не имеется сравнительных исследований на большом материале, которые при помощи этого метода устанавливали бы связь между содержанием иода и активностью нормальных щитовидных желез.

Пейлон[5] исследовал влияние различных препаратов щитовидной железы на выделение азота микседематозными; активность была примерно параллельна содержанию иода.

Ашер[6] выработал косвенный метод доказательства повышения обмена под влиянием щитовидной железы. По Ашеру многодневное кормление крыс щитовидной железой делает их более чувствительными к недостатку кислорода. Этот недоста-

---

[1] Rottler G. u. Mecz M. A., Arch. f. exper. Path., 166, 649, 1932.

[2] Stoland O. O., Amer. J. Physiol., 30, 37, 1912.

[3] Haffner u. Komiyama, см. также Abelin I., Biochem. Zschr., 101, 196, 1919; Hildebrand F., Arch. f. exper. Path., 92, 68, 1923; 96, 294, 1923; Zihl A., Pfl. Arch., 214, 449, 1925; Kreitmair H., Endokrinol., 4, 333, 1929; он же, Zschr. exper. Med., 61, 202, 1928; Lipschitz W. u. Girndt O., Arch. f. exper. Path., 159, 259, 1931.

[4] Morch J. R., J. of Physiol., 6, 221, 1929; см. также Gaddum u. Hetherington.

[5] Peillon G., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 29, 245, 1916—1917.

[6] Asher L. u. Streuli H., Biochem. Zschr., 87, 359, 1918; он же и Duran M., там же, 105, 254, 1920; он же и Marti H., Zschr. Biol., 77, 181, 1923; он же и Wagner H., Zschr. exper. Med., 68, 32, 1929; см. также Schechter M., Zschr. exper. Med., 84, 424, 1932.

*Таблица 9 (по Мерчу)*

| Препарат | Содержание иода в % | Активная доза в мг* |
|---|---|---|
| 1 | 0,20 | 0,22 |
| 2 | 0,19 | 0,46 |
| 3 | 0,35 | 0,32 |
| 4 | 0,23 | 2,0 |
| 5 | 0,30 | 0,44 |
| 6 | 0,35 | 0,20 |

* Повышающееся при ежедневном подвозе выделение углекислоты на 15%.

ток создается либо постепенным понижением давления воздуха до 160 мм ртути, либо содержанием животных в замкнутом помещении. По Брановацкому[1] повышение чувствительности к недостатку кислорода развивается почти параллельно содержанию иода в исследуемых препаратах; все же встречаются железы, бедные иодом, но относительно весьма активные.

Камерон и Кармайкел[2] избрали критерием для суждения об активности щитовидной железы задержку в приросте веса, наблюдающуюся у молодых крыс и кроликов при кормлении щитовидной железой. В трех препаратах с содержанием иода в 0,39, 0,34 и 0,18% задержка прибавки веса и содержания иода были в общем пропорциональны. Точность этого метода не обследована. Кретмайер, скармливая морским свинкам (весом 250—300 г) количество щитовидной железы, которое при ежедневной даче через 6 дней вызывало у трех из четырех животных падение веса больше, чем на 10%, не нашел пропорциональности между активностью и содержанием иода. Очень близкое совпадение было установлено опытами Роттера и Меца, которые методически более правильны.

**3. Влияние на метаморфоз.** Относительно точное определение активности щитовидной железы удается методом ускорения метаморфоза личинок аксолотля. Ромейс[3] впервые использовал для биологического обследования препаратов щитовидной железы установленный в 1912 г. Гудерначем[4] факт преждевременного метаморфоза головастиков кормленных щитовидной железой. Он определил большие колебания в активности рыночных препаратов, но не указал содержания в них иода. Грегем[1], который кормил ежедневно головастиков щитовидными железами человека, содержащими 0,431% иода и много меньше, нашел, что время, необходимое для прорезывания передних лапок, примерно пропорционально содержанию иода (табл. 10).

---

[1] Branovacky M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 37, 488, 192

[2] Cameron A. T. a. Carmichael J., J. of Biol. Chem., 45, 69, 1920—1921; Trans. roy. Soc. Canada, 20, Sect. V, I, 307, 1926; 23, Sect. V, 169, 1929.

[3] Romeis B., Arch. Entw. mechan., 41, 47, 1915.

[4] Gudernatsch, Arch. Entw. mechan., 35, 457, 1912—1913.

*Таблица 10 (по Грегему)*

| Процент иода в сухой железе | Дни до прорезывания передних лапок |
|---|---|
| 0,431 | 12,8 |
| 0,131 | 12,6 |
| 0,123 | 17,2 |
| 0,100 | 21,7 |
| 0,085 | 25,6 |
| 0,069 | 19,9 |
| 0,058 | 25,0 |
| 0,055 и меньше | 32,0 |

Этот параллелизм отмечен также в менее полных обследованиях Ленгарта[2], Рогова и Марина[3], Брановацкого[4] и Гунторпа[5]. С другой стороны, многие исследователи не отмечают пропорциональности между содержанием иода и ускорением метаморфоза. Сюда относятся Шпатц[6], Абелин[7], Кукрей и Розенблат[8] и особенно Кретмайер[9].

### б) Биологическое действие зародышевых и патологически измененных щитовидных желез

Параллелизм между содержанием иода и повышением сопротивляемости к ацетонитрилу не сохраняется в отношении зародышевых желез и при врожденном зобе; эти железы, как выше сказано, очень бедны иодом, активность же их сравнительно велика[10].

---

[1] Graham A., J. of exper. Med., 24, 345, 1916.
[2] Lenhart G. H., J. of exper. Med., 22, 539, 1915.
[3] Rogoff J. M., J. of Pharmacol., 10, 199, 1917; он же и Marine B., там же, 9, 57, 1916.
[4] Branovacky M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 39, 563, 1926.
[5] Gunthorp H., по Endocrinol., 17, 354, 1933.
[6] Spatz H., Zschr. Biol., 87, 41, 1928.
[7] Abelin Ch., Arch. f. exper. Path., 124, 1, 1927.
[8] Cookrey W. B. u. Rosenblatt M. S., Arch. int. Med., 42, 1, 1928.
[9] Kreithmair H., Endokrinol., 4, 333, 1929.
[10] Hunt R., Arch. int. Med., 35, 671, 1925.

В общем ткань эмбриональной щитовидной железы и врожденного зоба очень слабо влияет на метаморфоз головастиков и личинок аксолотля[1]. Эмбриональные железы барана и быка активны лишь начиная с 3—4-го месяца. Эмбриональная щитовидная железа человека, начиная с третьего месяца, может случайно содержать небольшие количества гормона[2].

Мало активны и бедные иодом зобы кретинов[3], вызывающие лишь незначительное повышение чувствительности к недостатку кислорода[4].

Колоидные зобы человека биологически активны в соответствии с содержанием в них иода; при этом безразлично, была ли до биопсии проведена у соответствующего индивидуума терапия иодом или нет. В опытах Крога и Линдберга содержание иода колебалось от 0,04 до 0,4% в сухом порошке. Повышение потребления кислорода морской свинкой на миллиграмм иода (в 13 из 14 исследованных железах) было столь же велико, как увеличение потребления кислорода на миллиграмм иода, введенного в виде нормальной щитовидной железы свиньи. Примерное совпадение между содержанием иода и активностью показали также опыты Иорди[5], который для проверки пользовался влиянием на метаморфоз головастиков и повышением чувствительности к недостатку кислорода у крыс.

Железы базедовиков[6] иногда влияют, иногда же не оказывают действия на метаморфоз головастиков. Однако так как лишь редко учитывалось содержание иода, которое в зобах базедовиков очень непостоянно, то из этих опытов нельзя установить, действуют ли зобы базедовиков принципиально с иной степенью активности, чем нормальные щитовидные железы.

На метаморфоз аксолотля[7] железы базедовиков, содержащие колоид, действовали сильнее, чем паренхиматозные.

В отношении базедовических зобов особую точку зрения занимает де Кервен и его школа[8]; они утверждают, что при болезни Базедова щитовидная железа особенно резко повышает чувствительность крыс к недостатку кислорода.

---

[1] Abelin Ch., l. c., y Wegelin Ch. Abelin I., Arch. f. exper. Path., 89, 219, 1921; 105, 137, 1925; Hogben L. T. a. Creco F. A. E., Brit. J. exper. Biol., I, 1, 1923; Macchiarulo O., по Ber. Physiol., 60, 283, 1931; см. также Crew F. A. E., Vet. J., 79, 257, 1923.

[2] Schulze W. и сотр., Endokrinol., 2, 2, 1928; Wegelin C. u. Fischer M., Endokrinol., 4, 330, 1929.

[3] Dubois M., Mitt. Grenzgeb. inn. Med., 39, 543, 1926.

[4] Hara Y., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 36, 537, 1923; Branovacky M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 37, 488, 1924.

[5] Jordi A., Arch. int. Med., 49, 541, 1932.

[6] Abelin Ch., Branovacky M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 39, 563, 1926; Kahn R. H., Pfl. Arch., 205, 404, 1924; Spatz, Wegelin u. Abelin, Wegelin u. Fischer.

[7] Berliand и сотр., Endocrinol., 16, 332, 1932.

[8] De Quervain F., Erg. Physiol., 24, 701, 1925; Hara, Branovacky, Jordi; см. также Saegesser M., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 43, 55, 1932.

С другой стороны, Крог и Линдберг нашли, что типичные экзофталмические зобы слабее влияют на потребление кислорода и потерю веса морскими свинками, чем то же количество иода в виде нормальной щитовидной железы; при этом не наблюдается пропорциональности между содержанием иода и биологической активностью (исследовались зобы, носители которых не лечились иодом или лечились безуспешно, а лечение не оказало влияния на гистологическую структуру железы). Так например в опытах Крога и Линдберга потребление кислорода повысилось на 1,3% на 1 мг иода в виде щитовидной железы свиньи, на 1,1% под влиянием железы базедовика и на 0,8% под влиянием железы базедовика после безуспешного лечения иодом. Однако в экзофталмических зобах, гистологическая картина которых спонтанно или под влиянием лечения иодом приняла характер колоидной железы, по мере увеличения количества колоида и содержания иода увеличивается и биологическая активность (например потребление кислорода повысилось на $1^{1}/_{2}\%$ на 1 мг иода) и пропорциональность между содержанием иода и биологической активностью снова установилась.

Ни в коем случае нельзя считать доказанным положение, согласно которому щитовидные железы базедовиков активны выше меры содержащихся в них иод-белковых тел[1].

Мебиус особенно энергично защищал теорию, согласно которой «отравление организма болезнетворной деятельностью щитовидной железы» при болезни Базедова зависит от качественно иного действия секрета. Клозе[2] полагал, что ему удалось подтвердить эту теорию экспериментально. У породистых собак (террьеров) согласно его данным удавалось вызвать экзофталм, лихорадку, судороги и тахикардию интравенозными впрыскиваниями сока, отжатого из базедовических зобов. Это не удалось получить при контрольных опытах с соками из обычных зобов. Результаты опытов, при которых внутривенно впрыскивают выжимки из желез, ничего не дают для выяснения нормальной и патологической функции щитовидной железы.

## VII. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЕДИНЕНИЙ, БЛИЗКИХ К ТИРОКСИНУ

В качественном отношении влияние 3,5-дииодтирозина имеет много общего с тироксином (3,5-дииодтирозин идентичен иодгоргоновой кислоте, выделенной из мягких кораллов[3]).

---

[1] Об этом см. также Palmer W. W. a. Leland J. P., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 1195, 1931—1921; Gutman и сотр. (цитир. выше).

[2] Klose H., Erg. inn. Med., 10, 167, 1913.

[3] Henze M., Zschr. physik. Chem., 38, 60, 1903; 51, 64, 1907.

Он ускоряет метаморфоз головастиков[1] сильнее, чем другие соединения иода; при этом он действует не только косвенным путем, увеличивая секрецию щитовидной железы, но и непосредственно у личинок, лишенных железы. Зато энергия влияния на головастиков или аксолотлей гораздо ниже, чем у тироксина; по Геддему он влияет на головастиков в 1 000 раз слабее, по Ромейсу примерно в 100 раз слабее, чем тироксин. Это различие в активности дииодтирозина и тироксина еще заметнее при опытах над аксолотлем.

На обмен теплокровных[2] дииодтирозин производит лишь очень слабое тироксиноподобное действие. Он не устраняет явлений недостаточности щитовидной железы ни у микседематозных людей, ни у тиреоидектомированных собак. Он не повышает также диссимиляции белков в организме собаки[3]. Сопротивляемость к ацетонитрилу у мышей повышается лишь незначительно[4].

Исследование влияния диацетилтироксина, который получается при воздействии ледяной уксусной кислоты на алкогольные растворы тироксина, дало интересные результаты. Оказалось, что некоторые свойства тироксина, как например ускорение метаморфоза личинок амфибий[5] и линяния птиц[6], сохраняются. Эти свойства лишь немного слабее, чем у тироксина. Действие проявляется и у тиреоидектомированных головастиков. По некоторым авторам диацетилтироксин не влияет подобно тироксину на окислительные процессы и частоту пульса у теплокровных и человека[1]. По Геддему[2] он однако резко повышает основной обмен у крыс при внутрибрюшинном впрыскивании 50 мг. Рост молодых крыс не ускоряется, но несколько стимулируется развитие костяка, образование зубов и шерсти[3].

---

[1] Moose Ch., J. of biol. Chem., 19, 421, 1914; Swingle W. W., J. gen. Physiol., 1, 593, 1919; J. of exper. Zool., 37, 219, 1923; Jensen C. O., C. r. Soc. Biol., 83, 315, 1920; Abelin I., Biochem. Zschr., 116, 146, 1921; он же и Scheifinkel N., Pfl. Arch., 198, 151, 1923; Romeis B., Biochem. Zschr., 141, 121, 1923; Helff O. M., Zschr. exper. Zool., 45, 69, 1926; Gaddum J. H., J. of Physiol., 64, 247, 1927; Zawadowsky B. и сотр., Pfl. Arch., 217, 198, 1927; Zschr. exper. Med., 61, 528, 1928; Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper., Med. 63, 557, 1928; Pfl. Arch., 206, 467, 1924; 219, 588, 1928; Hoffmann A. u. Gudernatsch F., Endocrinol., 17, 239, 1933.

[2] Romeis B., Biochem. Zschr., 135, 85, 1923; Gaddum J. H., J. of Physiol., 68, 382, 1930; Abelin I., Biochem. Zschr., 138, 169, 1923; Hoffmann F., Zschr. exper. Med., 57, 68, 1927; Canza- nelli A. u. Rapport D., Amer. J. Physiol., 103, 279, 1933.

[3] Strouse S. a. Voegtlin C., J. of Pharmacol., 1, 123, 1909, см. также Beumer H. u. Kornhuber B., Münch. med. Wschr., 2057, 1925; v. Zwehl Th., Arch. Entw. mechan., 107, 456, 1926; Romeis B. u. v. Zwehl Th., Klin. Wschr., 703, 1925; Canzanelli a. Rapport.

[4] Wuth O., Biochem. Zschr., 116, 1237, 1921; v. Zwehl, Romeis a. v. Zwehl.

[5] Kendall E. C., Amer. J. Physiol., 49, 136, 1919; Swingle W. W. и сотр., Amer. J. Physiol., 70, 208, 1924; Titajew A. A. u. Summ B. R., Biochem. Zschr., 220, 62, 1930.

[6] Zawadowsky B. и сотр., Endokrinol., 5, 416, 1929.

N-ацетилтироксин повышает основной обмен у крыс[4].

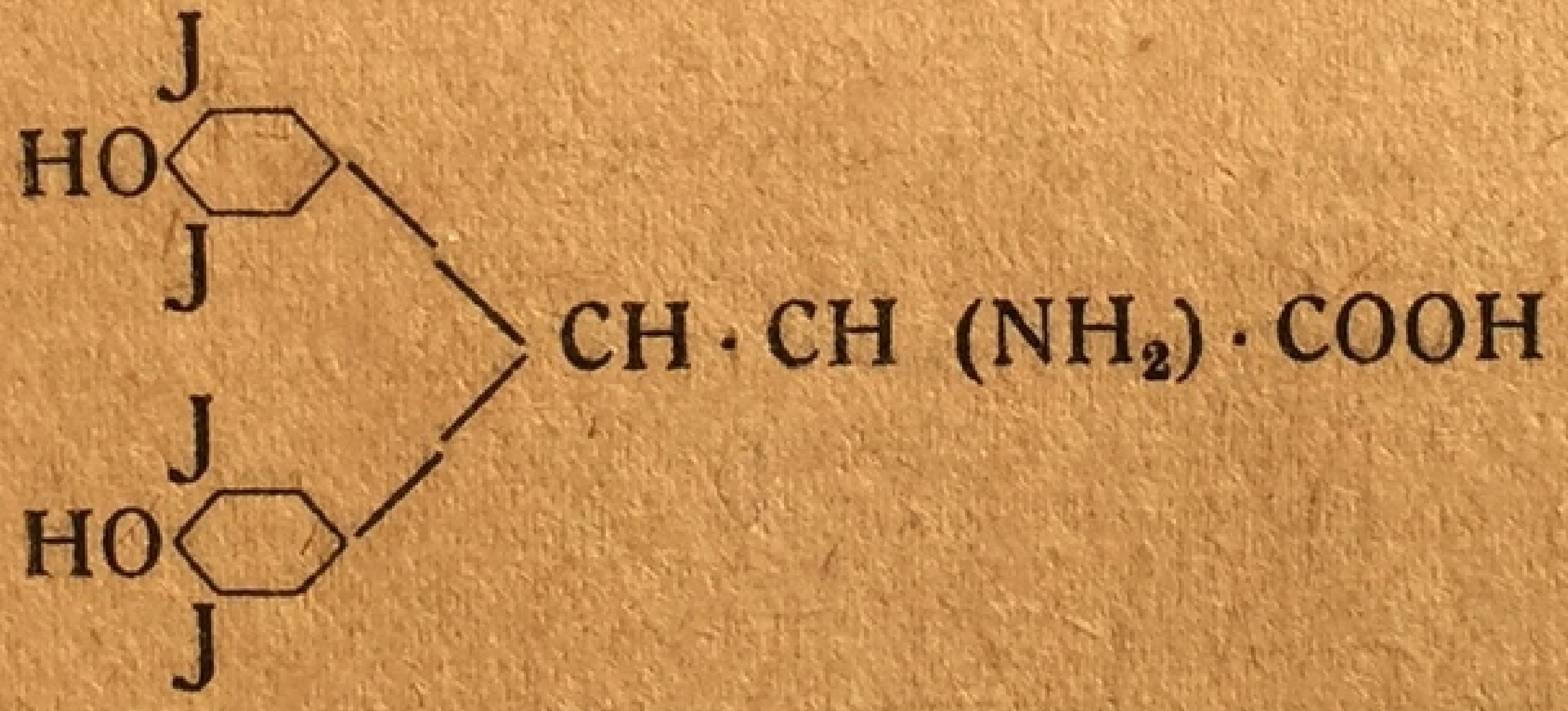
Свободный от иода тироксин (Desjodotyroxin, thyronin) не обладает тироксиноподобным действием[5]. Одновременная дача тироксина и иодной соли хотя и вызывает повышение обмена, но не дает обеднения печени гликогеном. Следовательно организм может синтезировать активные соединения иода лишь в очень незначительном объеме.

3,5-дииодтиронин[6] (гидрохиноновая цепь тироксина, свободная от иода) примерно в 40 раз слабее действует на метаморфоз, чем тироксин. На основной обмен крыс это соединение действует примерно в 15 раз слабее, чем левовращающий тироксин. Влияние на теплопродукцию собак[7] примерно в 20 раз слабее. Выделение азота мочой не изменяется.

Дибром и дихлор-дииодтиронин[8] действуют так же, но слабее, чем тироксин. Тетрабром и тетрахлортиронин[9]—вещества, в которых атомы иода тироксина заменены атомами брома и хлора, влияют на головастиков аксолотля и крыс качественно также, но слабее, чем тироксин.

Тироксамин[9]-тироксин без группы COOH действует слабее, чем тироксин.

Пептиды тироксина (глицил, алонил, лактилтироксин[10]) активны, но более слабы, чем иодтиреоглобулин с тем же содержанием иода. Изомер тироксина не активен[11].



---

[1] Kendall, Swingle и сотр.

[2] Gaddum J. H., J. of Physiol., 68, 382, 1930.

[3] Hoskins M. M., J. of exper. Zool., 48, 373, 1927; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 55, 1927.

[4] Gaddum.

[5] Gaddum J. H., J. of Physiol., 64, 246, 1927; 68, 382, 1930; Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 63, 557, 1928; 68, 563, 1929; Raab W., Wien. Arch. inn. Med., 23, 321, 1932.

[6] Gaddum.

[7] Canzanelli u. Rapport.

[8] Schuegraf K., Helvet. chim. Acta, 12, 405, 1929; см. также Harington C. R. u. Mc Cartney W. M., J. chem. Soc. Lond., 1929.

[9] Abderhalden u. Werheimer, Gaddum.

[10] Ashley J. N. u. Harington C. R., Biochem. J., 22, 1436, 1928; Gaddum.

[11] Harington u. Mc Cartney.

# VIII. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

## а) Атиреоз, гипотиреоз, микседема, кретинизм

**1. Атиреоз**[1]. В редких случаях щитовидная железа вовсе не развивается. Не всегда однако следствием отсутствия закладки железы является полное исчезновение гормона щитовидной железы, так как в большинстве случаев развивается гетеротропная железистая ткань, например в виде опухоли основания языка.

При полном атиреозе можно обнаружить небольшие участки ткани, которые развились из вышеупомянутых боковых зачатков[2]. Неизвестно, могут ли они вполне заменить функцию щитовидной железы. Повидимому полное отсутствие ткани щитовидной железы вызывает смерть человека в течение нескольких месяцев или лет. У детей, доживших до 2 лет, не удалось обнаружить полную аплазию железы.

**2. Гипотиреоз**[3]. В 1873 г. Гулль описал симптомокомплекс, который он наблюдал у взрослых женщин и который по сходству с кретинизмом он назвал «кретиноидным состоянием у взрослых». Важнейшими симптомами были жалобы на общую слабость и вялость, нежелание заниматься физической или умственной деятельностью, нарастающее увеличение объема тела, затруднение речи, увеличение языка, который «толст»; расширение лица; утолщение кожи и подкожной клетчатки лица (особенно губ и над глазами), шеи и рук; появление глубоких складок; отечный вид кожи без симптома ямки от давления, как при истинном отеке. 4 года спустя Орд назвал болезнь по наиболее заметному симптому микседемой.

Хотя уже вскоре было установлено изменение щитовидной железы при микседеме, но сначала полагали, что это изменения вторичного порядка, зависящие от неизвестной болезни. Только в 1882 и 1883 гг. независимо друг от друга швейцарские хирурги Ревердин и Кохер[4] установили связь между микседемой и поражением щитовидной железы. Они заметили, что симптомокомплекс Гулля встречается у людей, у которых за некоторое время до этого щитовидная железа была удалена вследствие зоба. Ревердин говорил о послеоперационной микседеме, а Кохер—о «kachexia thyreopriva» или «strumipriva».

---

[1] Wegelin C., Handb. spez. Path. Anat. Hist., 8, 74, 1926; Siegert F., Handb. inn. Sekr., 3, 149, 1928.

[2] Schilder P., Virch. Arch., 203, 246, 1911.

[3] Wegelin Sch., 339 u. Biedl A., Inn. Sekr., 3 Verl., I, 203, 1916; Eggenberger H., Handb. inn. Sekr., 3, 850, 1928; Curschmann H., там же, 71, Wieland E., там же, 105; Klose H. u. Büttner G., там же, 591, Falta W., Handb. inn. Med., 4, 1071 1927.

[4] См. стр. 1. Прим. 4.

Хирург Брунс[1] впервые ясно указал на то, что микседема является следствием выпадения специфичной функции щитовидной железы.

Укажем важнейшие симптомы, появляющиеся у растущего человека после удаления всей или большей части щитовидной железы или возникающие при неоперативной микседеме.

Прежде всего нарушается рост. При наличии лишь малого количества функционирующей железистой ткани задержка роста может быть так сильна, что рост человека двадцати лет может быть не больше одного метра. Карликовость в общем пропорциональная. Отношение массы черепа, туловища и конечностей напоминает, но не вполне соответствует ребенку. Часто эндохондральный рост костей в длину задерживается сильнее, чем периостальный рост в толщину, поэтому кости остаются толстыми и короткими. Таз узок, часть головки бедра уплощена, а шейка укорочена. Эпифизарные ядра окостенения появляются поздно и хрящи поздно окостеневают. Череп относительно велик; бросается в глаза низкая посадка и ширина основания носа, зависящая от отставания в развитии клиновидной кости.

Молочные зубы прорезываются поздно, смена их также запаздывает, а иногда вовсе не происходит. Часто наблюдаются нарушения в постановке зубов. Зубы легко разъедаются кариесом и вообще снашиваются сильнее, чем у здоровых людей.

Микседема на коже проявляется утолщением, напряжением, сухостью, бледностью кожных покровов, которые кроме того шелушатся и прохладны наощупь. Эти изменения особо заметны на крыльях носа, веках, губах, затылке, тыльной стороне кистей и ступней и в надключичной ямке. Некоторые исследователи обнаружили увеличение муцина в коже, но это наблюдение подтверждается не всеми. Слизистые оболочки также могут отекать; огрубение голоса относят за счет набухания слизистой гортани. Язык часто ненормально велик, вследствие чего речь становится невнятной (рис. 21).

Потовые и сальные железы развиты недостаточно и деятельность их понижена. При тяжелом гипотиреозе развитие капилляров ногтевого ложа останавливается на эмбриональной ступени. Волосы жестки и сухи и легко выпадают.

Поперечнополосатая мускулатура слабо развита и бедна гемоглобином. Брюшные стенки напряжены и выпячены вперед; часто имеется пупочная грыжа. Движения неуклюжи, походка часто утиная. Наблюдается атония кишок с наклонностью к запорам. Секреция соляной кислоты железами желудка понижена.

---

[1] Bruns P., Beitr. klin. Chir., 16, 521, 1896.

Развитие половых желез и вторичных половых признаков задержано (см. том I).

В 1897 г. Магнус-Леви[1] впервые отметил, что у микседематозных резко понижен основной обмен[2]. Это наблюдение постоянно подтверждается: при истинной микседеме обмен веществ, определенный или на основании потребления кислорода или по выделению углекислоты, всегда резко понижен (максимально до 50% нормы). При этом участие отдельных пищевых веществ в окислении не изменено. Белковый обмен также понижен; имеется склонность к задержке азота. Количество белка, не способное вызвать у здорового белковое равновесие, делает белковый баланс положительным. Данные о специфическом динамическом действии пищи диаметрально противоположны у отдельных авторов. Выносливость к сахару часто очень повышена; алиментарная гипергликемия удлинена. Температура тела часто понижена.

Частота пульса невелика — 50—60 ударов в минуту. Часто наблюдается увеличение и недостаточность сердца. Нередко появляется артериосклероз.

Объем циркулирующей крови мал. Количество эритроцитов понижено. Кровь богата белком и холестерином; свертывание ускорено, образование фибрина достаточно.

При тяжелых гипотиреозах (и при кретинизме) количество иода крови повидимому всегда ниже нормы. Вместо указываемой большинством авторов нормы 10—20 γ% Кервен и его сотрудники[3] нашли только 2—7 γ%, Смит[4]—6 γ%, Эйслер и Шиттенгельм[5]—лишь 4,4—7,2 γ%, Янсен и Роберт[6]—2,8—7,5 γ%, а Эльмер[7]—4—5%.

Умственные способности понижены и резче всего в формах гипотиреоза, ведущих к кретинизму. Как известно, при этой болезни наблюдается такая задержка психических функций, что больные едва реагируют на окружающее. От этих тягчайших форм идиотии существуют переходы к легкому ограничению психических реакций и участию в окружающих событиях, часто настроение больных принимает депрессивный характер.

Гипотиреоз взрослых приводит к тем же изменениям за исключением расстройств роста. Понижение психических способностей достигает лишь незначительной степени.

---

[1] Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 268, 1897.

[2] Подробнее см. у Grafe E., Erg. Physiol., 21, 245, 1923.

[3] De Quervain F. и сотр., моногр., Jena, Fischer, 1926.

[4] Smith по Eggenberger, Veill W. H. u. Sturm A., Dtsch. Arch. klin. Med., 147, 166, 1925.

[5] Eisler B. u. Schittenhelm A., Zschr. exper. Med., 68, 487, 1929; Klin. Wschr., 6, 1932.

[6] Jansen W. H. u. Robert F., Dtsch. Arch. klin. Med., 157, 225, 1927.

[7] Elmer A. W., Dtsch. Arch. klin. Med., 174, 449, 1933.

**3. Микседема** возникает (оставив в стороне вопрос о послеоперационной микседеме) преимущественно на почве склеротических изменений, ведущих к гибели паренхимы и обычно присоединяющихся к тироидиту. Микседема часто наблюдалась после рентгеновского облучения щитовидной железы[1]. Метастазы рака также могут вызвать микседему[2]. Спонтанная микседема значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

В Бразилии встречается болезнь «чачас», при которой щитовидная железа дегенерирует и появляется микседема: здесь причиной является токсин трипаносомы, переносимой клопами.

В некоторых местностях Северной Америки встречается гипотиреоз новорожденных поросят, овец и пр.[3]. Молодые животные обычно погибают вскоре после рождения; волосяной покров у них слабо развит; в одном только штате Монтана вследствие этого погибает до 100 000 свиней в год.

**4. Кретинизм** встречается почти исключительно в зобных районах[4]. Предки кретинов почти без исключения зобаты. Развитие кретинизма идет почти параллельно глухонемоте. Поскольку у кретина вообще развилась щитовидная железа, она обычно зобно перерождена и резко атрофична; таким образом не существует изменения щитовидной железы, типичного для кретинизма.

У кретинов наблюдаются важнейшие признаки гипотиреоза. Основной обмен как правило весьма понижен. Рост и развитие психики в общем задержаны, так же, как у микседематозных детей.

Тот факт, что в противоположность юношеской микседеме терапия щитовидной железой при кретинизме не всегда дает улучшение, не может служить основанием для утверждения, что кретинизм и гипотиреоз принципиально различны. Повидимому для возникновения кретинизма необходимо нарушение функции щитовидной железы в эмбриональной стадии развития; можно предположить, что это нарушение приводит к задержке развития тканей, которые позже уже не могут быть восстановлены. Здесь в первую очередь следует иметь в виду нарушения в развитии других желез с внутренней секрецией.

О причинах зобного перерождения щитовидной железы см. ниже стр. 65.

---

[1] Подробнее у Klose u. Bütner.

[2] См. напр. Winkler W., Zschr. klin. Med., 120, 400, 1932.

[3] Лит. у Marine D. u. Lenhart C. H., Arch. int. Med., 4, 253, 1909; Kendall E. C., Thyrozine; Smith G. E., Endocrinology, 3, 262, 1919; Evvard J. M., Endocrinology, 12, 539, 1928; Krizenecky J., B. Handb. Ernähr. u. Stoffw. landw. Nutztiere, Berlin, стр. 511, 532, 546, 1932.

[4] Подробнее см. Biedl A., Inn. Sekr., 3 Verl., 225, 1916; Wegelin C., Handb. spez. Path. Anat. Hist., 8, 449, 1926.

## б) Гипертиреозы. Болезнь Базедова[1]

Заболевание, повидимому впервые описанное англичанином Пэрри, носит в Германии название базедовой болезни. В 1840 г. мерзебургский врач Базедов описал болезнь, основными симптомами которой он считал зоб, тахикардию и определенные изменения глаз.

Патологические изменения щитовидной железы при болезни Базедова как правило состоят в увеличении числа эпителиальных клеток. Гольджиевский аппарат клеток увеличен. Увеличено не только число отдельных пузырьков, но в отдельных местах стенка фоликулов клеток цилиндрического эпителия многослойна. Колоид скуден и жидок. В строме встречаются скопления лимфоцитов. В большинстве случаев железа увеличена и богато снабжается кровью. Часто эти изменения присоединяются к тиреоидиту.

При возникновении болезни в юношеском возрасте рост в длину ускоряется. Скелет становится изящным; эпифизы окостеневают преждевременно. Кожа нежна, влажна и обильно снабжается кровью; часто она заметно пигментирована. Наблюдается повышенное потоотделение. Подкожная клетчатка бедна жиром. Волосы тонки и легко выпадают.

В 1893 г. Мюллер[2] впервые указал, что при базедовой болезни повышен обмен веществ. На основании того, что базедовики теряют в весе несмотря на большое потребление калорий, Мюллер сделал вывод, что потребность в калориях у них ненормально повышена. В том же 1893 г. Магнус-Леви[3] независимо от Мюллера установил, что из 10 базедовиков у 9 наблюдалось повышенное окисление. Многие тысячи проверочных испытаний почти без исключения подтвердили повышение обмена при базедовизме[4]. Потребление кислорода и выделение углекислоты могут удвоиться. Степень повышения в общем пропорциональна тяжести заболевания.

Базедовики неэкономно производят физическую работу, потребляя ненормально большие количества кислорода. В последнее время оспаривают, что окисление увеличивается при приеме пищи.

В повышенном сгорании особую роль играет жир; таким образом дыхательный коефициент при базедовизме несколько понижен по сравнению с нормой (около 0,77 вместо 0,82). Белковой обмен также как правило повышен; качественно же он протекает нормально. Имеется наклонность к гипергликемии и гликозурии. Повышение уровня сахара в крови после подвоза углеводов часто необыкновенно велико и продолжительно; таким образом порог выносливости к сахару понижен.

---

[1] См. стр. 13 и у Möbius P. J., Die Basedowische Krankheit., 2 Verl., Wien, 1906; Falta W., Handb. inn. Med., 4, 1044, 1927; Wegelin C., Handb. spez. Path. Anat. Hist., 8, 369, 1926; Deutsch G., Handb. inn. Sekr., 3, 1, 1928; Rienhoff W. F., Medicine, 10, 257, 1931; Sauerbruch F., Arch. klin. Chir., 167, 332, 1931; Okkels H., Acta path. scand., (Kpeng.), 9, 1, 1932.

[2] Müller Fr., Dtsch. Arch. klin. Med., 51, 335, 1893.

[3] Magnus-Levy A., Berl. klin. Wschr., 650, 1895; Zschr. klin. Med., 33, 269, 1897.

[4] Подробнее у Grafe E., Erg. Physiol., 21, 247, 1923; Sandiford I., Endocrinology, 4, 71, 1920.

Нередко базедова болезнь сочетается с диабетом. Часто обнаруживаются признаки расстройства функции печени. На секции печень оказывается относительно небольшой и бедной гликогеном.

При резком базедовизме патологоанатомические изменения в печени могут указывать на тяжелые тиреотоксические повреждения[1]. Температура тела обычно находится на верхней границе нормы.

Частота пульса весьма увеличена. Имеется склонность к экстрасистолии. Сердце часто расширено, гипертрофировано и недостаточно. По указанию некоторых авторов[2] сердце и сосудистая система повышенно чувствительны к адреналину. Однако это явление может зависеть от улучшенного всасывания, поскольку оно наблюдалось после подкожных впрыскиваний адреналина. Количество циркулирующей крови велико[3]. Циркуляциия крови ускорена[4].

Кроме того типичен взгляд базедовиков; глазное яблоко выпячено, глазная щель расширена: при взгляде вниз верхнее веко запаздывает с опусканием (симптом Грефе). Моргание век бывает редко (симптом Штельвага). Сущность экзофталма еще не выяснена.

Мышцы скелета слабы, на секции они атрофичны. Часто наблюдается мелкий тремор.

У женщин-базедовичек часто бывают расстройства менструаций. Беременность вызывает ухудшение страдания. При вскрытии зобная железа часто гиперплазирована.

Секреторные процессы усилены: кроме потливости наблюдается слюнотечение и нередко повышенная кислотность желудочного сока. Часто бывают также приступы поносов.

Какие-либо закономерные изменения эритроцитов не отмечены; число лейкоцитов обычно понижено, количество же лимфоцитов обычно увеличено. Выделение кальция велико. Уровень кальция крови несколько повышен.

---

[1] Rössle R., Virch. Arch., 1922.

[2] Goetsch E., Endokrinol., 4, 389, 1920; Csepai K. и сотр., Dtsch. med. Wschr., 379, 1923; Orator V., Mitt. Greanzgeb. Med. u. Chir., 36, 420, 1923 и др.

[3] Wislicki L., Zschr. exper. Med., 71, 696, 1930; Chang H. Ch., J. clin. Invest., 10, 475, 1931; Bansi H. W., Zbl. inn. Med., 522, 1932.

[4] Blumgart H. L., Medicine, 10, 1, 1931.

В крови базедовиков при свертывании сосудосуживающие вещества[1] и вещества, возбуждающие матку и кишечную мускулатуру[2], встречаются в гораздо большем количестве, чем в норме. Химический состав этих веществ еще не выяснен. Сосудосуживающее вещество не идентично, как раньше думали, адреналину. Повышение количества адреналина в крови не доказано[3]. Свертывание крови замедлено; при свертывании выделяется мало фибрина. Содержание холестерина в крови понижено.

У базедовиков появляется ненормальная возбудимость психики, течение мыслей ускорено и может дойти до полной неустойчивости представлений. Настроение больных быстро меняется; нередко наблюдаются как депрессивные, так и маниакальные психозы.

Мы здесь не будем входить в рассмотрение многочисленных теорий[4] сущности базедовой болезни. Беглое наблюдение течения болезни и экспериментального отравления гормоном щитовидной железы показывает, что важнейшими симптомами базедовизма являются: повышение обмена, потеря жира, преждевременное окостенение, ускорение пульса, гипертрофия сердца и поносы. Учитывая полное единогласие авторов, не следует обращать чрезмерного внимания на то, что при экспериментальном гипертиреоидизме экзофталм получается как-то неуверенно.

Не существует достаточно убедительных доказательств против предположения, что сущность базедовой болезни следует искать в гиперсекреции качественно неизмененного гормона щитовидной железы. Однако результаты опытов, имевших целью доказать наводнение организма секретом щитовидной железы, не смогли с достаточной убедительностью оправдать теорию гиперсекреции гормона щитовидной железы при базедовой болезни.

На основании многочисленных анализов количество иода в крови человека с нормальной щитовидной железой принято считать равным 10—15—20 γ %. Вейль и Штурм[5] при гипертиреозах определили 21—70γ %, а у трех базедовиков 21,35 и 40γ % иода в крови.

---

[1] Bröking E. u. Trendelenburg P., Dtsch. Arch. klin. Med., 103, 168, 1911.

[2] Fraenkel A., Arch. f. exper. Path., 60, 395, 1909; Sharpey-Schafer E., Quart. J. exper. Physiol., 13, 132, 1923; Kubozono Y., Fol. endocrin. jap., 4, 21, 1908.

[3] Gottlieb R., Dtsch. med. Wschr., 1911, 2161; Stewart G. N., J. of exper. Med., 15, 547, 1912.

[4] См. у Biedl, l. c.; Klosse H., Neue dtsch. Chir., 44, 1929.

[5] Weil H. u. Sturm A., Dtsch. Arch. klin. Med., 14, 7, 166., 1925; см. также Jansen W. H. u. Robert, Dtsch. Arch. klin. Med., 157, 225, 1927; Billmann G., Hosp. tid. (датск.), 74, 395, 1931; Schittenhelm A., Med. Klin., 275, 1932; Turner G. R., J. of biol. Chem., 97, CIV, 1932 и др.

Согласно Лунде и его сотрудникам[1] увеличено не только общее количество иода в крови, но и нерастворимая в алкоголе, органически связанная часть, которая в норме равна 25—35% общего содержания иода.

Тонким реактивом на гормон щитовидной железы является ацетонитриловая реакция Рейд—Гента[2] (см. выше). Неоднократно производились попытки доказать при ее помощи увеличение количества гормона щитовидной железы в крови базедовиков. При кормлении мышей высушенной кровью базедовиков у них обнаруживалась повышенная резистентность к ацетонитрилу, в то время как кровь нормальных людей не давала этого эфекта; 0,1 г сухой крови по действию соответствовал 3—4 γ тироксина. Однако в крови базедовиков вряд ли содержатся столь большие количества тироксина; очевидно надо поэтому предположить, что повышенная резистентность к ацетонитрилу, вызываемая кровью базедовиков, зависит не только от увеличения количества гормона щитовидной железы.

По Бергману и его сотрудникам[3] почти все случаи базедовизма дают после многократного впрыскивания 0,5 см³ сыворотки положительную ацетонитриловую реакцию, в то время как впрыскивание нормальной сыворотки всегда безрезультатно. Однако кровь людей, больных уремией, бронхиальной астмой или диабетом, в той же мере защищает от отравления ацетонитрилом.

По Гара[4] впрыскивание крысам венозной крови щитовидной железы базедовиков в течение нескольких дней по 3—4 см³ вызывает, так же как и гормон щитовидной железы, повышение чувствительности к недостатку кислорода, что не имеет места при впрыскивании нормальной крови. Следовало бы однако проверить, могут ли столь малые количества гормона, которые предполагаются (на основании содержания иода), в указанных количествах сыворотки базедовиков вызвать повышенную чувствительность к недостатку кислорода.

---

[1] Lunde G. и сотр., Biochem. Zschr., 206, 261, 1929; Holst J., и сотр., Klin. Wschr., 2287, 1928; см. также Dodds E. C. и сотр., Lancet, 223, 608, 1932.

[2] Hunt R., J. amer. med. Assoc., 49, 240, 1907, Amer. J. Physiol., 63, 257, 1923; Ghedini G., Wien. klin. Wschr., 736, 1911.

[3] v. Bergmann G. u. Goldner M., Zschr. klin. Med., 108, 100, 1928; Salomon R., Arch. klin. Med., 154, 221, 1927; Goldner M., Zschr. klin. Med., 108, 110, 1928; 114, 456, 1930; см. также Oehme K. u. Paal H., Erg. inn. Med., 44, 214, 1932. Лит. Sinek F. u. Hartmann L., Zschr. klin. Med., 122, 187, 1932 и др.

[4] Hara Y., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 36, 537, 1923; см. также de Quervain F., Erg. Physiol., 24, 701, 1925.

Опытами над головастиками не удалось доказать повышенное содержание гормона в крови базедовиков: головастики, кормленные сухой кровью, не развивались быстрее нормы[1], хотя уже 1 часть тироксина на миллиард частей воды ускоряет метаморфоз.

По Чилагу[2] метод Эйгера, основанный на повышении плазмой крови действия адреналина на сосуды лягушки, не применим для решения вопроса, содержит ли кровь базедовиков больше гормона, чем нормальная.

По методу Дрезеля и Гольднера[3] не удается доказать изменения содержания гормона щитовидной железы. Дрезель и Гольднер пытались взять за единицу измерения обеднение печени гликогеном, которое наблюдается у мышей при подвозе веществ щитовидной железы. Неудача объясняется тем, что содержание гликогена в печени таких маленьких лабораторных животных подвержено значительным и быстро проходящим спонтанным колебаниям.

Из вышесказанного видно, что увеличение количества гормона щитовидной железы в крови базедовиков еще окончательно не доказано.

В пользу предположения, что болезнь Базедова является следствием гиперфункции щитовидной железы, говорят успехи частичного удаления железы при этой болезни. Эта операция впервые была произведена в 1875 г. Ватсоном в Англии, в 1880 г. Типо во Франции и в 1884 г. Реном в Германии[4]. Одновременно с внешними симптомами исчезает и повышенный обмен веществ.

У животных (собак, лошадей, коров) базедова болезнь встречается очень редко[5]. О гипертиреоитических явлениях, возникающих в результате экспериментального подвоза экстракта передней доли гипофиза, см. ниже.

### в) Зобная дегенерация щитовидной железы

В основном различают три формы невоспалительного увеличения железы.

**1. Дифузная гиперплазия.** Она встречается у новорожденных и у детей чаще, чем у взрослых. Увеличение размера железы зависит от увеличения эпителия. Эпителиальные клетки кубической формы и отчасти собраны в кучки. Эпителиальные сосочки проникают в просвет пузырьков. Колоид отсутствует (struma diffusa parenchymatosa) или в большей или меньшей мере скуден (struma diffusa microfollicularis).

---

[1] Rogoff J. M. u. Goldblatt H., J. of Pharmacol., 17, 473, 1921; Sharpey-Schafer E., Quart. J. exper. Physiol., 13, 132, 1923.

[2] Csilag E., Pfl. Arch., 202, 588, 1924.

[3] Dresel K. и сотр., Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 41, 534, 1929; Dtsch. med. Wschr., 239, 1929; Himmelberger L. A., Endocrinology, 16, 332, 1932; Wittgenstein A., Pfl. Arch., 239, 298, 1932. С другой стороны, см. Geisse F., дисс. Frankfurt, 1932; Ber. Physiol., 67, 675, 1932.

[4] См. Schill E., Schmidts Jb., 210, 283, 1886; Moebius P. J., Dtsch. Zschr. Nervenheilk., I, 434, 1891; Klose H., Neue dtsch. Chir., 44, 1929.

[5] Лит. у Pfeiffer C., Münch. med. Wschr., 1173, 1909; Klose H. и сотр., Beitr. klin. Chir., 77, 601, 1912; он же, Neue dtsch. Chir., 44, 61, 1929.

**2. Дифузный колоидный зоб** (struma diffusa macrofollicularis) чаще наблюдается у взрослых. Почти все фоликулы переполнены колоидом и частично сливаются, уничтожая эпителиальные перегородки. Эпителий в общем уплощен, в отдельных местах появляются скопления цилиндрического эпителия. Как правило истинные эпителиальные сосочки отсутствуют. Общее количество эпителия увеличено. Однако между первой и второй формой встречаются переходы. Многие патологи, как например Вегелин, полагают, что колоидные зобы являются поздними формами развития детских паренхиматозных зобов.

**3. Узловатая гиперплазия** (struma nodosa). В ограниченных группах пузырьков обнаруживаются вышеупомянутые изменения накопления колоида и уплощения эпителия наряду с центрами разращения его. Эти аденомоподобные центры более или менее резко отграничены соединительной тканью и называются «узлами». В большинстве случаев узловатый зоб содержит несколько узлов, в которых сначала резко увеличена паренхима, а образование пузырьков и колоида невелико. Позже появляются фоликулы и накапливается колоид. Эпителиальные клетки уплощаются. Наконец могут начаться регрессивные процессы, ведущие к фиброзному или гиалиновому перерождению или же к обызвествлению.

За исключением чисто механических нарушений при зобе не отмечается типичных для него расстройств здоровья. Часть паренхиматозных зобов в гистологическом отношении схожа со щитовидной железой при болезни Базедова; у зобатых могут наблюдаться симптомы базедовизма, которые впрочем могут появиться и при колоидных или узловатых зобах после подвоза иода. Колоидный зоб часто, но не всегда, протекает при явлениях гипотиреоидизма (понижение обмена, микседема, вялость психики).

### г) Теории возникновения зоба

Возникновение колоидного и узловатого зоба связано с определенными территориями[1]. Важнейшими зобными областями являются: Альпы, Карпаты, Пиренеи, районы Дербишайер и Норфольк, Урал, Кавказ, многочисленные области

---

[1] Wegelin G., Handb. spez. Path. Anat. Hist., 8, 156, 1926; Eggenberger H., Handb. inn. Sekr., 3, 684, 1928; Aschoff L., Vorträge über Pathologie, Jena, 1925.

Азии, особенно Гималаи, и значительная часть Китая; наконец Область больших озер в США. Связь зоба с определенными территориями особенно ясна благодаря тому, что носители зобов, переезжая в местности, свободные от зоба, часто выздоравливают и, наоборот, щитовидные железы здоровых людей перерождаются при переезде в зобные области.

Существует бесчисленное количество теорий возникновения зоба. Здесь мы проверим только одну из наиболее старых теорий, согласно которой зоб возникает вследствие недостаточного подвоза иода, затрудняющего образование иодтиреоглобулина. Эта теория была предложена еще за 40 лет до открытия иода в щитовидной железе французом Фурко и французским химиком Шатеном[1]. Последний сообщил о двух селах в долине Роны, из которых в одном было много зобатых и кретинов, в другом же население было здорово, пока не было изменено водоснабжение; старая вода была богаче иодом, чем вода в Париже, новая же не содержала иода.

В 1851 г. Фурко[2] кратко сообщил в Парижской академии наук, что согласно его воззрениям, подтвержденным анализами, отсутствие или недостаток иода в воде или пищевых продуктах является первичной и специфичной причиной зоба и кретинизма. По его воззрениям иод при зобе играет ту же роль, что железо при хлорозе, восстанавливая в обмене одно из важнейших веществ. Независимо от Фурко Шатен провел при помощи особо точных методов обширные исследования содержания иода в растениях, животных, воде и воздухе. В 1851 г. он опубликовал работу «О редкости иода в воздухе и воде некоторых кантонов, в которых преимущественно встречается зоб». В этой работе он указал на то, что воздух, дождевая вода, почва и ее продукты в Париже, свободном от зоба, богаче иодом, чем в зобных областях Альп. Будучи убежден, что недостаток иода является причиной зобного перерождения щитовидной железы, он рекомендовал введение иодированной столовой соли. Воззрения Шатена, опиравшиеся на превосходные исследования, были оценены немногими и встретили много возражений; вскоре они были совершенно забыты.

Только в 1915 г. теория связи зоба с недостатком иода была вновь выдвинута Гунцикером[3]. Гунцикер, не зная анализов и выводов Фурко и Шатена, пришел к убеждению, что зоб является приспособлением щитовидной железы к недостатку иода в пище; эпителий железы разрастается для того, чтобы полностью использовать для синтеза активного вещества иод, поступающий в организм в недостаточном количестве.

---

[1] Chatin A., C. r. Acad. Sci. Paris, 33, 584, 1851; 34, 14, 52, 1852; 35, 46, 127, 1852; 36, 652, 1853.

[2] Fourcault M., C. r. Acad. Sci. Paris, 33, 518, 544, 1851.

[3] Hunziker-Schild H., Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung, Bern, Francke, 1915.

Теория недостатка иода[1] Шатена и Гунцикера в основном опирается на два положения. С одной стороны, многочисленные анализы подтверждали старые предположения Шатена, согласно которым возникновение зоба зависит от бедности окружающей среды иодом.

Например Фелленберг[2] исследовал содержание иода земли и скал в 4 селах кантона Аргау, зоб в которых встречается далеко не одинаково часто (табл. 11).

*Таблица 11 (по Фелленбергу)*

| Частота зоба | Иода в одном килограмме | |
|---|---|---|
| | Земля | Скалы |
| Село A с 1% зобатых | 1 900 | 5 400—9 300 |
| Село B » 12,1% » | 49,40 | 830 |
| Село C » 56,2% » | 620 | 320—1 600 |
| Село D » 61,6% » | 820—1 970 | 420—430 |

В Ла Шо де Фон, в Юре зоб редок; в Синьо в Эментале част. В Синьо пища и питьевая вода содержат гораздо меньше иода, чем в Ла Шо де Фон (0,067 γ/ кг воды против 1,4 γ/кг).

По Мак Клендону[3] в США зоб встречается в тех местностях, в которых пищевые вещества бедны иодом, а питьевая вода содержит меньше, чем 0,23 γ иода на литр, в то время как в местностях, в которых пища и вода богаче иодом, зоб встречается редко.

Геркус, Бенсон, Картер[4] установили, что и в Новой Зеландии частота зоба параллельна содержанию иода в земле.

*Таблица 12 (по Геркусу и сотрудникам)*

| Частота зоба | Мг иода на кг земли |
|---|---|
| Районы с 62% зоба среди школьников | 0,3 |
| » » 40% » » » | 0,4 |
| » » 19% » » » | 3,2 |
| » » 4% » » » | 11,8 |
| » » 4% » » » | 14,1 |

---

[1] Исчерпывающую лит. см. Ucko H., Erg. inn. Med., 43, 366, 1932.

[2] v. Fellenberg Th., Erg. Physiol., 25, 176, 1926.

[3] McClendon J. F., J. of biol. Chem., 60, 289, 1924; он же и Hathaway J. C., J. amer. med. Assoc., 82, 1668, 1924; он же, Physiologic Rev., 7, 189, 1927.

[4] Hercus C. E. и сотр., J. of Hyg., 24, 321, 1925; 31, 493, 1931, 33, 55, 1933.

В последнее время такие же данные получены и в других странах[1] на основании менее обширных исследований.

Биршер[2] указывает на то, что в кантоне Фрайбург с тремя его районами, находящимися в Ваадланде, зоб встречается чаще, чем в соседнем окружающем его кантоне Ваадланд. Оба кантона получают столовую соль из двух разных источников: первый из солеварен в Рейнфельде, второй из копей в Бексе. По Феллënбергу[3] соль из Бекса значительно беднее иодом, чем рейнфельдская соль (7,7 γ/ кг против 260 γ/ кг).

Таким образом теория Шатена и Гунцикера достаточно подтверждена анализами скал, земли, соли и питьевой воды.

Важно при помощи точных методов с уверенностью установить ежедневное потребление и выделение иода в зобных и свободных от иода районах. Еще Шатен[4] приводил оценку ежедневного потребления иода. Он предполагает, что в свободном от зоба Париже население потребляет 5—10 γ иода в день, в районе Суасона, где зоб встречается редко, потребление несколько ниже, в районах Лиона и Турина, где много зобатых, но мало кретинов, ежедневное потребление равно 1—2 γ иода, в альпийских же долинах, пораженных эндемическим зобом и кретинизмом, максимум 0,5 γ иода. По методическим соображениям исследования Шатена не могли дать правильных цифр. Более точные определения имеются у Фелленберга[5].

Эггенбергер[6] оценивает минимум ежедневного потребления иода, необходимого для предупреждения зоба, выше, чем Шатен: он полагает, что необходимо 40—80 γ и что в Швейцарии этот минимум даже отдаленно не достигнут.

Вторым не менее убедительным доказательством теории недостатка иода является факт, что дача небольших количеств иодных солей предупреждает образование зоба и вызывает инволюцию имеющейся зобатости.

---

[1] См. напр. Германия (Гессен): Cauer H., Zschr. physik. Ther., 37, 203, 1929; 39, 10, 1930. Венгрия: Bodnar J. u. Straub J., Biochem. Zschr., 227, 237, 1930; Голландия: Meerburg P. A., Chem. Weekbl., 750, 1932; см. также Eggenberger H., Schweiz. med. Wschr., 362, 1932. Латвия: Kupzis J., Zschr. Hyg., 113, 551, 1932. Аргентина: Mazzocco P., Rev. Soc. argent. Biol., 5, 440, 463, 472, 486, 1929. Китай: Adolph H. W. и сотр., Chin. J. Physiol., 4, 437, 1930; там же, 6, 345, 1932; см. также McClendon J. F., Münch. med. Wschr., 1933, 1039.

[2] Bircher H., Volkmanns Samml. klin. Vorträge, No. 357, 1890.

[3] v. Fellenberg Th., Erg. Physiol., 25, 176, 1926; Biochem. Zschr., 142, 149, 1924; 174, 341, 1926.

[4] Chatin A., C. r. Acad. Sci. Paris, 34, 51, 1852.

[5] v. Fellenberg l. c., см. также McClendon J. F. a. Hathaway J. C., J. amer. med. Assoc., 82, 1668, 1924; Bodnar u. Straub; Adolph и сотр.; Hercus и сотр.; McCarrison R. и сотр., Indian J. med. Res., 18, 1335, 1931; Scheffer L., Biochem. Zschr., 247, 418, 1932.

[6] Eggenberger H., Handb. inn. Sekr., 3, 684, 1928.

Иодная терапия зоба повидимому известна народной медицине с очень древних времен: зобатым давали золу иодсодержащих естественных продуктов (зола губки), воду источников, особенно богатых иодом или солью, содержащей иод (например зибендургскую соль по совету Парацельса[1]). Вскоре после открытия иода было обращено внимание на его свойство уменьшать зоб. Через 7 лет женевский врач Куандэ начал применять иод и сделал иодтерапию общеизвестной (начиная с 1820 г.).

Как выше сказано, первое предложение систематической профилактики зоба еще 75 лет назад принадлежало Шатену. Он предложил 30 мг иодной соли, т. е. около 80 γ в день. Тогда же во Франции попытались добавлять иодистые соли к столовой соли, но применяли гораздо большие количества. Этот метод не нашел широкого признания и скоро был забыт.

Вскоре после того как Гукциннер снова рекомендовал подвоз иодистых солей и получал уменьшение зоба ежедневными дозами в 0,1 мг иодистого калия, Байар[2] провел в Валлисе обширные опыты добавления иодистых солей к поваренной. Он установил, что 4 мг KJ и более на 1 кг столовой соли оказывают действие. В 1922 г. впервые Кантон Аппенцель по предложению Эггенбергера ввел обязательное добавление иодистых солей к поваренной. Позже это мероприятие было проведено во многих зобных районах. Одна швейцарская зобная комиссия рекомендует 5 мг на 1 кг. В общем метод вполне себя оправдал и понижает зобатость[3].

Тот же эфект дает повторный еженедельный прием иодистых солей.

Марин и Кимбалл[4] доказали в 1917 г., что дачей иодистых солей им удалось значительно уменьшить количество зобатых школьников в штате Огайо. Эти данные с тех пор подтверждены многочисленными наблюдениями.

После всего вышесказанного вряд ли можно сомневаться, что одним из важнейших условий для возникновения зобного перерождения щитовидной железы является недостаток иода; было бы однако ошибочно видеть в этом единственную причину. Против этого говорит хотя бы различная частота и степень зобатости среди людей, живущих в одинаковых условиях и потребляющих одну и ту же пищу. Еще Шатен[5] наряду «со специфической причиной, недостатком подвезенного организму иода, называл еще «добавочные причины», к которым он причислял климатические факторы, жилищные условия, пол, наследственность, питание и пр. Мы не будем здесь подробнее останавливаться на значении особого предрасположения и других факторов, способствующих возникновению зоба. Упомянем лишь вкратце, что некоторые наблюдения над животными позволяют предполагать, что иные вещества, поступающие с пищей, или бактерии могут при существующем предрасположении к зобу способствовать образованию зоба.

---

[1] Историю иодтерапии см. Veil W., H. u. Sturm R., Dtsch. Arch. klin. Med., 154, 327, 1927; Harington C. R., The thyroid gland и т. д. London, 1933.

[2] Bayard по v. Fellenberg.

[3] См. напр. Hämmerli M., Schweiz. med. Wschr., 881, 1931.

[4] По Marine D., Medicine, 3, 453, 1924.

[5] Chatin A., C. r. Acad. Sci. Paris, 34, 51, 1852.

### д) Экспериментальный зоб у животных

Многочисленные наблюдения над людьми[1] создали у врачей убеждение, что какое-то токсическое вещество, содержащееся в воде, вызывает или способствует появлению зобов. В последнее время отклонена точка зрения Биршера[2], согласно которой вредность связана с определенным геологическим строением почвы.

Лучше обоснована теория, по которой токсины патогенных паразитов вызывают зоб или способствуют его появлению.

Единственный описанный случай зобного перерождения щитовидной железы, вызванный определенным возбудителем,— это образование зоба у кролика и морской свинки шизотрипаносомой Круци[3], т. е. возбудителем вышеупомянутой болезни Шагаса.

Гейлорд и его сотрудники[4] считают, что паренхиматозный зоб, часто встречающийся в Пенсильвании у рыб (особенно у ручьевой форели), также инфекционного происхождения[5], правда, не удается пересадкой этого зоба добиться превращения здоровой железы рыбы в гиперпластическую, но зато оказалось возможным получить зоб у собак и крыс, кормя их осадком со дна рыбного садка, и предупредить зобообразование, добавляя к воде немного сулемы.

Вильмс и Биршер считают, что вредность, вызывающая зоб, не состоит из живых паразитов, а является производимым ими токсином. Вильмс[6] отметил появление зобных узлов и дифузных паренхиматозных зобов у крыс, после того как он поил их водой из так называемых зобных колодцев (впрочем еще не доказано, что вода определенных колодцев оказывает особо сильное влияние на образование зобов у людей). Фильтрация через свечу Беркенфельда не устраняла зобного яда, который уничтожался нагреванием до 80°. Подобные данные сообщает и Биршер[1]. Он также нашел, что при температуре кипения зобовызывающий токсин воды уничтожается, в то время как та же вода в сыром виде вызывает появление зоба у собак, обезьян и крыс. По его данным вредное вещество—это не диализирующийся колоид. Оно не бактериальной природы и не задерживается свечой Беркенфельда. Оно встречается только в связи с определенными геологическим формациями.

---

[1] См. у Biedl A., Inn. Sekr. 3 Verl., 1, 227, 1916.

[2] Bircher H., Volksmanns Samml, klin. Vortr., No. 357, 1890.

[3] Kolle, Korrespbl. Schweiz. Aerzte, 42, 795, 1912.

[4] Gaylord H. R. u. Marsh M. C., по Biedl.

[5] Marine D. и Lenhart C. H., J. of exper. Med., 12, 311, 1910; 13, 455, 1911.

[6] Wilms M., Dtsch. med. Wschr., 36, 604, 1910.

Большинство проверочных испытаний[2] подтвердило, что зобная вода действительно с некоторой степенью закономерности вызывает зоб у крыс, менее уверенно у других подопытных животных. Питьевая вода при кипячении не теряет своих зобовызывающих свойств; зобовызывающие воды не действуют или действуют неуверенно в местностях, свободных от зоба[3],— таким образом питьевая вода не может считаться единственным этиологическим фактором.

По Мак Керрисону[4] при возникновении зоба играют роль бактерии, попадающие в почву вместе с испражнениями и поглощаемые потом с водой и пищевыми продуктами. По данным Мак Керрисона, Саски и Вильмса[5] после скармливания или парентерального введения козам и крысам кала и культур кишечных бактерий у них образуется зоб. Несмотря на многократные опыты Клингер[6] не смог подтвердить этих данных. На основании многочисленных опытов над собаками Граси и Мунарон[7] пришли к выводу, что в образовании зоба участвует токсин бактерий, находящихся в почве, и т. д.; согласно их указаниям и в свободных от зоба областях удается получить зоб у животных, если в стойло положить навоз, мусор и пр. из зобных районов.

Таким образом становится вероятным предположение, что повреждение щитовидной железы бактериальными ядами или другими токсинами может послужить причиной образования зоба. Повидимому однако эти вредности только тогда становятся опасными, когда одновременно имеется налицо недостаток иода.

---

[1] Bircher E., Dtsch. Zschr. Chir., 103, 276, 1910; Dtsch. med. Wschr., 36, 1705, 1910; Zschr. exper. Path. u. Ther., 9, 1, 1911; Dtsch. Zschr. Chir., 112, 368, 1911; см. также Collela R., Schweiz. Arch. Neur., 29, 269, 1932.

[2] Breitner B., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 25, 808, 1913; Kranz P., Dtsch. Mschr. Zahnheilk., 32, 800, 1914; Dieterle Th., Hirschfeld L., Klinger R., Münch. med. Wschr., 1813, 1913; Wagner von Jauregg, J., Med. Klin., 465., 1915; дальнейш. лит. у Biedl A., l. c. и у Wegelin C., Handb. spez. Path. Anat. Hist., 8, 431, 1926.

[3] Klinger R., Arch. Hig., 86, 212, 1917.

[4] McCarrison по Wegelin, Klinger, Rush H. P. a. Jones L. T., Amer. J. Physiol., 70, 1, 1924.

[5] Saski J., Dtsch. Zschr. Chir., 119, 227, 1912.

[6] Klinger R., Arch. Hig., 86, 212, 1917.

[7] Grassi B. e Munaron L., Atti Acad. naz. Lincei, 12, 477, 1903; 13, 57, 687, 1904; 14, 489, 1905.

По Мак Керрисону наряду с несоответственными санитарными условиями[1] особое значение в возникновении увеличения щитовидной железы у кроликов и крыс имеет способ питания. Недостаток некоторых витаминов[2] особенно способствует образованию зоба.

Другим исследователям также удалось соответствующим кормлением получить значительное увеличение щитовидной железы: у кроликов длительным кормлением определенными сортами капусты[3], у крыс односторонним питанием пищей, богатой кальцием и бедной фосфором[4]. В этих последних опытах недостаток иода повидимому также является важнейшим условием возникновения зоба.

Излагая влияние питания на структуру и функцию щитовидной железы, мы еще вернемся к более подробному рассмотрению этих опытов.

## IX. УДАЛЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОДВОЗ ГОРМОНА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЛЕКОПИТАЮЩИМ

### а) Общие последствия удаления щитовидной железы

Старые опыты удаления щитовидной железы у млекопитающих[5] не могли ответить на вопрос, влечет ли за собой полное отсутствие ткани щитовидной железы смерть, так как при этих опытах обычно экстирпировались и околощитовидные железы; отсутствие же последних, как будет видно из следующей главы, вызывает смерть животных через несколько дней.

Здесь нет нужды останавливаться на всех старых работах, при помощи которых авторы хотели выяснить, почему удаление щитовидной железы в одних случаях часто быстро ведет к смерти, в других же переносится в течение месяцев. В большинстве случаев они основаны на бесплодной теории, согласно которой причиной острого заболевания является повреждение нервов при операции.

С тех пор как благодаря работам Глея, а также Васаля и Дженерали и др. известно, что последствия удаления паращитовидных желез перекрывают симптомы экстирпации щитовидной железы, и при удалении последней заботятся о том, чтобы оставить достаточное количество паращитовидной ткани, можно уверенно утверждать[1], что вырезывание щитовидной железы у разнообразных млекопитающих не ведет немедлено к смерти.

---

[1] McCarrison R., Indian J. med. Res., 17, 1061, 1930.

[2] McCarrison R., Indian J. med. Res., 18, 577, 1930—1931, стар. лит.

[3] Chesney A. M. и сотр., Bull. Hopkins. Hosp., 43, 261, 1928.

[4] Draus W. E. a. Monroe C. F., J. of biol. Chem., 89, 581, 1930.

[5] См. у Schiff, Arch. f. exper. Path., 18, 25, 1884; Fuhr F., там же 21, 38, 1886; Biedl A., Inn. Sekr., 3. Aufl. 1, 95, 1916.

Удаление щитовидной железы неравнозначаще удалению всей щитовидной ткани, производящей гормон. Как было упомянуто выше, часто имеется еще акцессорная ткань. Еще нет экспериментального доказательства того, не заступает ли эта добавочная ткань функции щитовидной железы у тиреоидектомированных животных: не доказано также, вызывается ли смерть полным отсутствием ткани щитовидной железы.

Наблюдения патологов говорят за то, что полный атиреоз ведет к смерти через несколько лет или месяцев; наблюдения над атиреоидными новорожденными животными заставляют предполагать, что гормон щитовидной железы жизненно необходим в ранней молодости.

Важнейшим расстройством, вызываемым удалением щитовидной железы до окончания периода роста, является приостановка роста тела. Развитие скелета затормаживается. Появляются расстройства развития зубов, волос, внутренних органов, особенно же эндокринных желез. Психические функции остаются недоразвитыми.

У молодых животных, как и у взрослых, понижается активность окислительных процессов, нарушается теплорегуляция и замедляется водный обмен; регенерация тканей, например волос, перерезанных нервов, переломанных костей, заторможена.

Правда, у зародышей тиреоидектомированных крольчих не удается обнаружить расстройств внутриутробного развития[2], но новорожденные крольчата в большинстве погибают вскоре после рождения[3].

### б) Теории проявлений недостатка щитовидной железы

Обычно противопоставляются две теории: одна видит причину тиреопривных явлений в выпадении секреции гормона, согласно другой щитовидной железе принадлежит антитоксическая функция, и следовательно тиреопривные явления—это следствие аутоинтоксикации.

Секреционная теория впервые была ясно сформулирована Глейем. Пока еще невозможно доказать уменьшение количества гормона в крови после тиреоидектомии, так как мы вообще еще не знаем способа уверенного определения содержания гормона щитовидной железы в крови и тканях. Содержание иода в крови[1] после удаления железы падает неравномерно; оно может даже подняться, что возможно зависит от нарушения водно-солевого обмена.

---

[1] Так по Hofmeister F., Beitr. klin. Chir., 11, 441, 1894; v. Eiselsberg A., Arch. klin. Chir., 49, 207, 1895.

[2] Schulze W. и сотр., Endokrinol., 2, 2, 1928.

[3] Ukita T., Acta Scholae med. Kioto, 3, 287, 1929.

Подвоз щитовидной железы повышает сопротивляемость мышей и уменьшает сопротивляемость крыс ацетонитрилу (см. ниже). После удаления железы не наступает ожидаемого изменения чувствительности к ацетонитрилу[2]. Восприимчивость тиреоидектомированных крыс к морфию также проявляется неуверенно[3] (подвоз щитовидной железы понижает сопротивляемость). Однако эти результаты повидимому доказывают лишь недостаточную чувствительность ацетонитриловой реакции к уменьшению количества гормона щитовидной железы.

В защиту теории аутоинтоксикации, которая была популярна в то время, когда симптомы недостаточности щитовидной железы еще не были достаточно резко отграничены от симптомов отсутствия паращитовидных желез, особенно горячо выступал Блюм[4]. Он считал, что щитовидная железа не является секретирующим органом, но что она связывает яды, возникающие в организме, и обезвреживает их во внутрижелезистом обмене веществ, что между прочим ведет к иодированию ядовитых белковых тел.

В последнее время Блюм отказался от теории антитоксического действия щитовидной железы, но он продолжает отрицать секрецию иодсодержащего гормона. Некоторые наблюдения в известной мере оправдывают антитоксическую теорию. Некоторые исследователи доказали[5], что кровь тиреоидектомированных животных (которая должна содержать мало гормона) при даче мышам повышает сопротивляемость последних к ацетонитрилу: повидимому эта кровь содержит вещество, вызывающее повышение резистентности, в большем количестве, чем нормальная кровь, которая или вовсе не увеличивает сопротивляемости или увеличивает ее в меньшей степени. Так как реакция Рейд—Гента весьма зависит от внешних факторов (пищи, температуры), надо оценивать ее с осторожностью, если речь идет о незначительных колебаниях, с которыми мы обычно и имеем дело. Их нельзя рассматривать как подтверждение интоксикационной теории. Все же можно предполагать, что при удалении щитовидной железы в крови накапливается то белковое вещество, из которого при нормальных условиях путем иодирования образуется гормон. Допустимо, что подвоз этого неиодированного белкового вещества вместе с кровью тиреоидектомированных животных влияет на ацетонитриловую реакцию благодаря тому, что в щитовидной железе животных, кормленных кровью, из них образуется активный гормон. Таким образом можно согласиться с Блюмом, что щитовидная железа возможно получает из крови какое-то белковое вещество и его иодирует; нет однако достаточных оснований принять предложение Блюма, высказанное раньше, согласно которому это белковое тело до иодирования в щитовидной железе более ядовито, чем после иодирования.

---

[1] Hudson W. A., J. of exper. Med., 36, 469, 1922; Sturm A., Dtsch. Arch. klin. Med., 151, 129, 1928.

[2] Lussky H. O., Amer. J. Physiol., 30, 63, 1912; Hunt R., Amer. J. Physiol., 63, 257, 1923; J. of biol. Chem., 1, 33, 1905.

[3] Hunt R. a. Olds W. H., Amer. J. Physiol., 26, 354, 1910; Hildebrandt F., Arch. exper. Path., 92, 70, 1922.

[4] Blum F., Berl. klin. Wschr., 950, 1898; Pfl. Arch., 77, 70, 1899, Studien über die Epithelkörperchen, Jena, 1925.

[5] Trendelenburg P., Biochem. Zschr., 29, 396, 1920; Lussky, Hunt.

### в) Антитиреоидин

Симптомы микседемы являются противоположностью симптомов базедовой болезни. Было поэтому естественно попытаться компенсировать проявления базедовизма сывороткой тиреоидектомированных животных[1].

В 1895 г. Баллэ и Анрикез ввели лечение базедовой болезни сывороткой тиреоидектомированных животных; эта терапия получила широкое распространение с тех пор, как в 1901 г. на рынке появился препарат антитиреоидин, изготовленный по предложению Мебиуса (сыворотка тиреоидектомированных баранов).

Было предпринято много опытов для того, чтобы выяснить, зависит ли противоположность симптомов микседемы и базедовизма от появления вещества, являющегося антагонистом гормона щитовидной железы. Результаты этих опытов неодинаковы. Зонне[2] нашел, что дача антитиреоидина не уменьшает падения веса морских свинок, кормленных щитовидной железой, а у мышей не изменяет влияния кормления щитовидной железой, в результате которого повысилась сопротивляемость к ацетонитрилу.

Ромейс[3] либо не смог установить никакого влияния антитиреоидина на метаморфоз головастиков, либо заметил лишь слабое торможение ускоренного метаморфоза. Другие исследователи не смогли отметить никакого влияния[4].

Гесснер[5] отмечает выраженное торможение антитиреоидином и более слабое торможение сывороткой нормальных животных. Многие исследователи[1] отметили, что нормальная кровь или составные части крови, как например гемоглобин или отмытые эритроциты, могут замедлять или ускорять экспериментальный метаморфоз. Зегессер[2] сообщает, что сыворотка людей с гипофонкцией щитовидной железы резче тормозит ускоряющее влияние тироксина на метаморфоз головастиков, чем нормальная сыворотка или сыворотка базедовиков. Поскольку в крови микседематозных людей или тиреоидектомированных животных содержание холестерина повышено, в то время как при гипертиреозах оно скорее понижено, это указание Зегессера может обозначать, что холестерин или сыворотка с добавкой холестерина резко тормозят влияние тироксина на головастиков. Азимов[3] добился торможения метаморфоза аксолотля, добавляя в воду, в которой жили животные, наряду с веществом щитовидной железы сыворотку тиреоидектомированной козы.

---

[1] См. у Möbius P. J., Die Basedowische Krankheit, 2. Verl., Wien, 1906.

[2] Sonne K., Zschr. klin. Med., 80, 229, 1914.

[3] Romeis B., Zschr. exper. Med., 5, 99, 1917.

[4] Kahn R. H., Pfl. Arch., 205, 404, 1924; Kroszcyenski St. et Modrakowski G., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 939, 1925.

[5] Gessner O., Arch. f. exper. Path., 113, 237, 1926.

Для суждения о результатах этих опытов имеют значение утверждения Левита и его сотрудников[4]: течение метаморфоза аксолотля, вызванного веществом щитовидной железы, примерно в трети опытов могло быть заторможено добавлением к воде аквариума, в котором жили животные, как дефибринированной высушенной крови тиреоидектомированного барана, так и нормальной бычьей крови при условии, что вещество щитовидной железы и кровь добавлялись одновременно. Если добавлялось только вещество щитовидной железы, а кровь давалась с пищей или, наоборот, добавлялась кровь, а в пищу давалась щитовидная железа, ясного влияния на метаморфоз не наблюдалось. Если попеременно в рот аксолотля вводилось вещество щитовидной железы и кровь с таким расчетом, чтобы оба вещества не встретились в пищеварительном канале, метаморфоз не затормаживался; если же оба вещества вводились в рот одновременно, метаморфоз резко тормозился.

Независимо от того, что нормальная кровь влияла так же, как кровь тиреоидектомированных животных, эти опыты заставляют предполагать, что в ослаблении влияния щитовидной железы повинен процесс, протекающий вне организма или в пищеварительном канале экспериментального животного[5].

Такие же результаты были получены в опытах над птицами. Сентон и Симонэ[6] кормили кур экстрактом из щитовидных желез человека; давая одновременно с этим экстрактом кровь тиреоидектомированных лошадей, им удалось помешать выцветанию и выпадению перьев. Джиакомини[1] получил ослабление линяния и депигментации кормленных нормальной свежей или высушенной крови.

---

[1] Romeis B., Biochem. Zschr., 141, 500, 1923; Blum F., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 41, 569, 1928—1930; Gessner O., Zschr. exper. Med., 82, 357, 1932 (лит.).

[2] Saegesser M., Klin. Wschr., 672, 1933; см. также Blum.

[3] Asimoff G., Pfl. Arch., 215, 191, 1926.

[4] Lewit S. G. и сотр., Zschr. exper. Med., 71, 506, 1930.

[5] См. также Romeis, Hykesova D. E. a. Krizenecky J., Endokrinol., 12, 336, 1933; Saegesser.

[6] Sainton P. et Simonnet R., Ann. de Dermat., Serie 7, 1, 1257 1930.

Таким образом подобные опыты с кормлением[2] не позволяют доказать специфическое физиологически важное влияние крови тиреоидектомированных животных, являющееся антагонистом действию гормона щитовидной железы. Количественное определение помощью этих методов кроме того страдает возможностью ошибок.

Обердис и Таддеа[3] исследовали влияние антитиреоидина и сыворотки нормальных баранов и лошадей на газообмен крыс. При ежедневной даче больших количеств антитиреоидина (до 0,5 г ежедневно) они у нормальных крыс установили уменьшение выделения углекислоты. При помощи антитиреоидина не удалось подавить повышающее обмен действие тироксина, ежедневно вводимого под кожу. Однако если на высоте действия тироксина и при продолжающемся подвозе его начать кормление антитиреоидином, то на время этого кормления выделение углекислоты уменьшалось и падение веса приостанавливалось; порошок из сыворотки нормальных баранов давал почти незаметный эфект, сыворотка лошадей не оказывала действия. Авторы добавляют, что из всех исследованных ими препаратов антитиреоидина только один проявил такое ясное действие.

Попытки получить из антитиреоидина[4] или из крови[5] вещество, противодействующее повышениею обмена под влиянием щитовидной железы, еще не дали уверенного результата. По Гофману и Ансельмино и по Зегессеру экстракцией с веществами, растворяющими липоиды, удается получить активные вытяжки из крови и различных тканей.

В общем результаты экспериментов не позволяют с уверенностью утверждать, что кровь тиреоидектомированных животных в противоположность нормальным или гипертиреоитическим животным содержит специфическое вещество антагониста гормона щитовидной железы.

Применение в терапевтических целях сыворотки тиреоидектомированных животных экспериментально недостаточно обосновано.

---

[1] Giacomini по Ber. Physiol., 60, 110, 1931.

[2] См. также Herzfeld E. и сотр., Klin. Wschr., 1908, 1931.

[3] Oberdisse K. и Thaddea S., Arch. f. exper. Path., 165, 538, 1932.

[4] Gürber A. u. Gessner O., Arch. f. exper. Path., 129, 370, 1928.

[5] Blum F., Dtsch. med. Wschr., 1874, 1932; Anselmino K. J. u. Hoffmann F., Klin. Wschr., 99, 1933; Saegesser.

# X. ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ПОДВОЗЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Общая картина отравления после повторного кормления щитовидной железой одинакова у всех млекопитающих[1]. Несмотря на питание животные все больше худеют. Потеря веса может достигнуть 30—50% нормального веса. Шерсть становится жесткой. У плотоядных учащается пульс. Обычно появляются рвоты (у собак) и поносы. Количество мочи в первое время увеличивается.

Появление судорог, тетании и тремора наблюдалось редко[2]. Иногда сначала наблюдается оживление, но позже животные становятся слабыми и малоподвижными. Развивается восходящий паралич и смерть. Молодые животные более восприимчивы, чем старые[3].

Общая токсичность зависит от метода кормления[4]. Мясная пища повышает восприимчивость. Щелочная диета в противоположность кислой повышает сопротивляемость. Морские свинки лучше сопротивляются при зеленом корме, чем при овсяно-молочном. При длительном подвозе не наступает привыкания[1]. Ядовитое действие тироксина схоже с действием щитовидной железы[2].

---

[1] Собаки, кошки: Lanz O., Dtsch. med. Wschr., 597, 1895; Georgiewsky K., Zschr. klin. Med., 28, 153, 1897; Hellin D., Arch. f. exper. Path., 40, 121, 1898; Wochendorff B., Pfl. Arch., 67, 395, 1897; Kendall E. C., Endocrinology, 3, 106, 1919; Carlson A. J. и сотр., Amer. Physiol J., 30, 129, 1912; Aldertoni P., Arch. ital. de Biol., Pisa, 65, 63, 1916; Mark R. E., Pfl. Arch., 209, 437, 693, 1925; Abbot J. a. van Buskirk F. W., Amer. J. Med. Sci., 182, 610, 1931; Hesse E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 170, 13, 1933. Обезьяны: Carlson и сотр. Кролики: French H., Amer. J. Physiol., 30, 56, 1912; Carlson и сотр.; Stoland O. O., Amer. J. Physiol., 30, 37, 1912; Lanz-Draize J. H., J. Pharmacol. exp. Therap., 39, 259, 1930; он же и Tatum A. L., там же 42, 262, 1931; он же, Arch. internat. Pharmacodynamic, 43, 237, 1932; Iljin N. A., Arch. Entw. mechan., 125, 306, 1931. Морские свинки: Freud P.; Nobel E., Klin. Wschr., 1844, 1924; French, Carlson и сотр., Stoland, Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 68, 1, 1929; Rotter G. u. Mecz M., Arch. f. exp. Path., 166, 649, 1932. Крысы: Herring P. T., Quart. J. exper. Physiol., 11, 231, 1917; 12, 115, 1920; Hoskins R. E., J. of exper. Zool., 21, 295, 1916; Carlson и сотр.; Stoland, Gidernatsch J. F., Amer. j. Physiol., 36, 370, 1915; Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 255, 1917; Abelin I., Biochem. Zschr. 138, 169, 1923; Matsumoto S., Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol., 2, 119, 1928. Мыши: Lanz-Romeis B., Biochem. Zschr., 135, 85, 1923; Berkeley по Carlson и сотр. Schulze H., Beitr. path. Anat., 90, 142, 1932.

[2] Напр. Romeis, Georgiewsky, Hellin, Cameron A. T., Quart. J. exper. Physiol., 1923, 78.

[3] Mark, Abderhalden u. Wertheimer; с другой стороны см. Herring P. T., Quart. J. exper. Physiol., 12, 115, 1920.

[4] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 203, 439, 1924; 205, 547, 1924; 207, 223, 1923; 213, 328, 1926; Glaser M., Zschr. Anat., 80, 704, 1926; Mark R. E., Arch. f. exper. Path., 130, 257, 1928; 139, 68, 1929; Kornfeld W., Nobel H., Klin. Wschr., 2377, 1928; Rottner Mecz.

Следующие указания могут дать картину ядовитости щитовидной железы. Собаки и кошки чрезвычайно резистентны. Геллин почти ежедневно кормил собак 170—360 г свежей щитовидной железы. Смерть наступала через много дней и недель. В опытах Шейндорфа собака весом в 25 кг 5 месяцев переносила ежедневный подвоз 1,5—10 г сухой щитовидной железы. По Варльсону и его сотрудникам ежедневная дача 4—6 г сухой щитовидной железы не оказывает действия; дача ежедневно 100 г переносилась собакой 5 кг в течение 17 дней. В опытах Гессе и сотрудников собаки умирали в течение 15—41 дней при ежедневной даче 3 г щитовидной железы на 1 кг веса. Кошки при даче 5—6 г на 1 кг в день только худели. По Ланцу дача в течение месяцев ежедневно 30 г свежей щитовидной железы несмертельна.

По Кунде ежедневное внутреннее введение 2,5 мг тироксина чрезвычайно ядовито для собак. Козы погибают через 10—30 дней после ежедневного внутривенного введения 14 мг[3].

Травоядные грызуны гораздо более чувствительны. В опытах Карльсона, кролики резко теряли в весе после ежедневной дачи 0,25 г сухой щитовидной железы; в среднем они погибали через 20 дней. По Столянду токсичность несколько меньше: кролики получали в течение 17 дней по 0,33 г сухой щитовидной железы (0,44% иода), затем 30 дней по 0,5 г и наконец ежедневно по 1 г; при этом они в среднем погибали через 76 дней. По Френчу ежедневная дача 20 г щитовидной железы убивает через 10 дней. Морские свинки при ежедневной даче 0,33 г сухой щитовидной железы (0,44% иода) погибают через 10,9 дней (см. также у Карльсона и его сотрудников). По Фрейду и Нобилю при ежедневном подвозе смерть наступает после общей дачи 2 г сухой щитовидной железы. Френч давал ежедневно 10 г свежей железы и смерть наступала на 7-й день.

Крысы переносят без явлений резкой интоксикации ежедневную дачу 0,1—0,2 г свежей щитовидной железы или 0,01—0,2 г сухой щитовидной железы (Гейринг, Хоскинс). В опытах Столянда крысы оказались значительно резистентнее, чем морские свинки; при ежедневной даче 0,33 г сухой щитовидной железы (0,44% иода) они погибали в среднем через 19,5 дней.

Согласно Кемерону и Кермайкелю[4] ежедневная дача 0,005 сухой щитовидной железы на 100 г веса вызывало легкое торможение прибавки веса у растущих крыс. 20 $\gamma$ тироксина (ежедневно per os на 100 г веса) вызывали резкую задержку прибавки веса; с другой стороны, молодые крысы, не теряя веса, переносили ежедневно 250 $\gamma$[1].

---

[1] Clarke J. A., J. Labor. a. clin. Med., 11, 846, 1926; см. также Romeis B., Biochem. Zschr., 135, 85, 1923.

[2] Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927.

[3] Kendall E. C., Endocrinology, 3, 159, 1919.

[4] Cameron A. T. a. Carmichael J., J. of biol. Chem., 45, 69, 1920—1921; 46, 35, 1921.

По окончании подвоза железы вес крыс быстро поднимается и обгоняет вес контрольных животных[2].

При даче мышам подкожно 5—40 $\gamma$ тироксина наблюдаются резкие симптомы отравления[3]. Смерть наступает после 200—300 $\gamma$. С другой стороны, однократное впрыскивание даже 800 $\gamma$ несмертельно. После дачи внутрь сухого порошка железы[4] смерть наступает при общем подвозе 1,6—10,5 г свежей железы. По Гессе и его сотрудникам чувствительность мышей очень различна. При ежедневном кормлении 50 мг сухой щитовидной железы животные весом в 20 г обычно погибали через 8—15 дней, но некоторые умирали через 3 дня, другие же только на 20-й день.

На вскрытии[5] находят гиперемию многих тканей, как например в легких и особенно слизистых желудочно-кишечного канала. Животные почти лишены жира, часто обнаруживают дегенерацию паренхимы печени, почек и миокарда.

У человека после длительного подвоза щитовидной железы или после больших доз тироксина наряду с значительным исхуданием наблюдаются головные боли, головокружения, бессонница несмотря на усталость, дрожание, резкое ускорение пульса и сердцебиение, признаки сердечной недостаточности, затруднение дыхания, отсутствие аппетита, тошнота, рвоты, поносы.

## XI. УСВОЕНИЕ И СУДЬБА ГОРМОНА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КУМУЛЯТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ. ТОЧКА ПРИЛОЖЕНИЯ. ПРИВЫКАНИЕ

Иодтиреоглобулин щитовидной железы всасывается желудочно-кишечным трактом в активной форме. Старое предположение, что он подобно искусственно иодированным белковым телам[6] быстро разлагается в организме на совершенно недействительные обломки, не обосновано. После кормления собак свежей щитовидной железой быка можно было при помощи реакции преципитации доказать наличие тиреоглобулина быка в кровяной сыворотке из воротной вены или из общего круга кровообращения[1].

---

[1] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 68, 1, 1929.

[2] Cameron A. T., Quart. J. exper. Physiol., 78, 1923.

[3] Romeis B., Biochem. Zschr., 135, 85, 1923; Schulze.

[4] Hoffmann J. A., дисс. Hannover, 1914; Hesse и сотр.

[5] Bonath K., Virch. Arch., 144, 253, 1896; Bensen W., Virch. Arch., 170, 229, 1902; Carlson и сотр. Hellin, Kunde, Hashimoto H., Endocrinology, 6, 579, 1921; Hesse и сотр.

[6] Blum F., Zschr. physiol. Chem., 26, 160, 1898, Münch. med. Wschr., 335, 1898; Verch. Kongr. inn. Med., 17, 463, 1899; он же и Grützner R., Zschr. physiol. Chem., 110, 277, 1920.

Таким образом иодтиреоглобулин может всасываться в неизмененном виде. Сравнительные опыты над усвоением тиреоглобулина и продуктов его пептического или триптического переваривания in vitro дали следующие результаты[2]: определенное количество иода, введенное в форме тиреоглобулина в изолированный отрезок кишки или в изолированную кишечную петлю собаки с фистулой по Тири-Велла, полностью всасываются за 3 часа; то же самое отмечено для такого же количества иода в виде растворимых в кислотах или нерастворимых продуктов пищеварения. Всасывание белков щитовидной железы в неизмененном виде при непосредственном введении в просвет кишки доказывается еще следующим образом: у морских свинок, сенсибилизированных впрыскиваниями тиреоглобулина, наступают явления анафилаксии, если им через 2 недели после этого ввести тиреоглобулин в кишку. Нет точных данных о том, какие факторы определяют размер активного вещества, усвоенного из кишечника. По Пейлону[3] часть гормона разлагается в кишке; определенное количество экстракта щитовидной железы было менее активно у микседематозных при энтеральном введении, чем при парентеральном. Так как тиреоглобулин легко подвергается воздействию пищеварительных ферментов[4], можно предположить, что лишь часть его всасывается в неизмененном виде. Даже при даче собакам больших количеств препарата химическими методами не удается доказать его присутствие в крови[4]. При помощи одного препарата щитовидной железы, который Гарингтон и Зальтер получили из тиреоглобулина путем воздействия пищеварительных ферментов, удалось доказать, что часть активных составных частей тиреоглобулина, появляющихся при ферментативном расщеплении, всасывается относительно полно. Будучи введен мышам внутрь или парентерально, этот полипептид тироксина одинаково повышал сопротивляемость мышей к ацетонитрилу и повышал обмен веществ микседематозных[5]. Дача внутрь тироксина действует слабее, чем тиреоглобулин или щитовидная железа с тем же содержанием иода (рис. 7). В то время как например по Магнусу-Леви ежедневная дача 1 мг иода в виде порошка щитовидной железы оказывает резкое влияние на обмен веществ человека, даже 6 мг тироксина, т. е. около 3,5 мг иода, дают лишь весьма неуверенный эфект. Дозы тироксина, которые при даче внутрь были мало или совсем неактивны, оказывают при подкожном введении большое влияние на обмен веществ[1], частоту пульса[2] млекопитающих (рис. 10) и на линяние птиц[3].

---

[1] Hekroen L. и сотр., J. amer. med. Assoc., 84, 114, 1925.

[2] Barnes B. O. a. Bueno J. G., Amer. J. Physiol., 103, 570, 1933.

[3] Peillon G., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 29, 245, 1916—1917.

[4] Harington C. R. a. Salter W. T., Biochemic. J., 24, 456, 1930; Barnes B. O.; Carlson A. J. a. Riskin A. M., Amer. J. Physiol., 98, 86, 1931; Barnes B. O., там же, 101, 583, 1921.

[5] Kendall E. C., J. of biol. Chem., 39, 125, 1919; Hunt R., Amer. J. Physiol., 63, 257, 1923; Cameron A. T., Quart. J. exper. Physiol., 1923, доп. 78; он же и Carmichael J., Proc. Roy. Soc. Canad., 23, V. 169, 1929; Gaddum J. H., J. of Physiol., 68, 383, 1930; Krogh M. a. Lindberg A. L., Acta path. scand. (Kgbenh.), 9, 21, 1932.

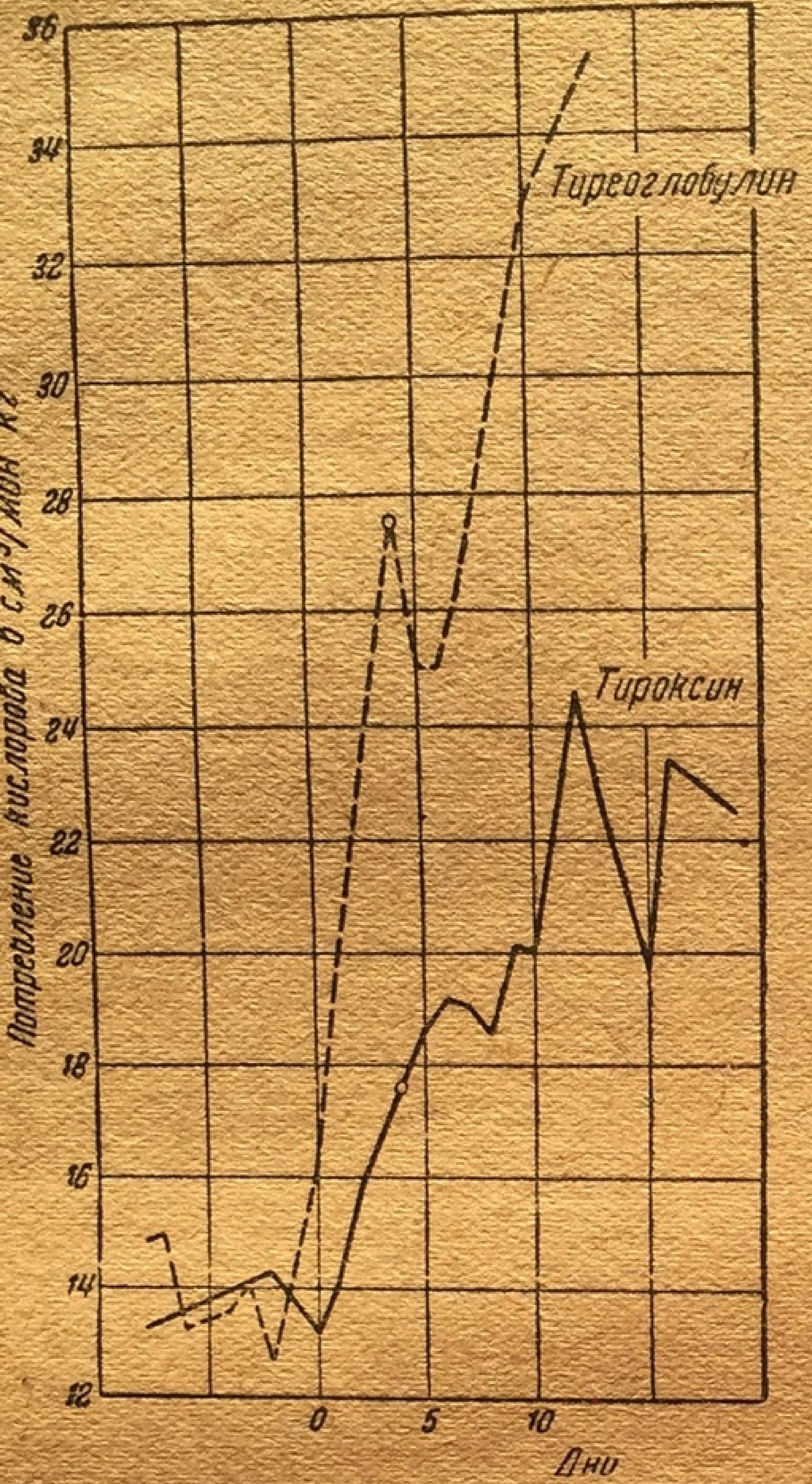


Рис. 7. Крысы. Сравнение действия тиреоглобулина и тироксина на потребление кислорода при ежедневном подвозе внутрь. Пунктирная линия: 2,6 мг иода на кг в виде иодтиреоглобулина; сплошная линия: 2,6 мг иода на 1 кг ввиде тироксина (потребление кислорода после 4-дневного подвоза помечено знаком 0) (по Гаддуму).

Причины зависимости влияния тироксина от метода введения в точности еще неизвестны. При введении щитовидной железы или иодтиреоглобулина, иодотирина и тироксина проходит много времени до проявления типичного действия на обмен веществ, частоту пульса у человека и животных. Если продукты щитовидной железы даются постоянно, то действие нарастает со дня на день, сначала быстро, потом все медленнее, пока не будет достигнут какой-то максимальный уровень, остающийся в общем постоянным. Это обстоятельство можно иллюстрировать многими примерами из литературы. Приведем лишь некоторые из них.

---

[1] Plummer H. S. a. Boothby W. M., Amer. J. Physiol., 55, 295, 1921; Cameron A. F. a. Carmichael J., J. of biol. Chem., 45, 1, 1920; 46, 35, 1921; Schittenhelm A., Eisler B., Klin. Wschr., 1927, 1935; Knipping H. W., Erg. inn. Med., 31, 1, 1927; Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927; Schnieder E. A., Dtsch. med. Wschr., 1561, 1928; Abelin I., Münch. med. Wschr., 685, 1928; Burmeiser E. A., там же, 75, 1073, 1928; Holboll S. A., Hosp. tid. (датск.), 2, 1195, 1929; Auerbach L. u. Klein B., Klin. Wschr., 2332, 1929; Abelin I., Biochem. Zschr., 228, 233, 1930; Gaddum—Klein B., Zschr. klin. Med., 119, 477, 1932.

[2] Swingle W. W. и сотр., Amer. J. Physiol., 70, 208, 1924.

[3] Lapiner M., Radsiwon E., цит. по Asimoff G. u. Estrin E., Zschr. exper. Med., 76, 399, 1931.

По Белерадеку и Гекслею[1] после однократного подвоза щитовидной железы повышение обмена у личинок amblystoma tigrinum отмечается не немедленно, а после латентного периода 8—14 дней (однако у уже развившихся амблистом повышение окислительных процессов происходит скорее).

Уже Магнус-Леви[2] отметил в своих превосходных исследованиях обмена веществ у человека, что при ежедневном подвозе одинаковых количеств щитовидной железы потребление кислорода и выделение углекислоты непрерывно увеличивается, а пульс учащается, он отметил также, что эти явления постепенно прекращаются по окончании подвоза железы (рис. 8).

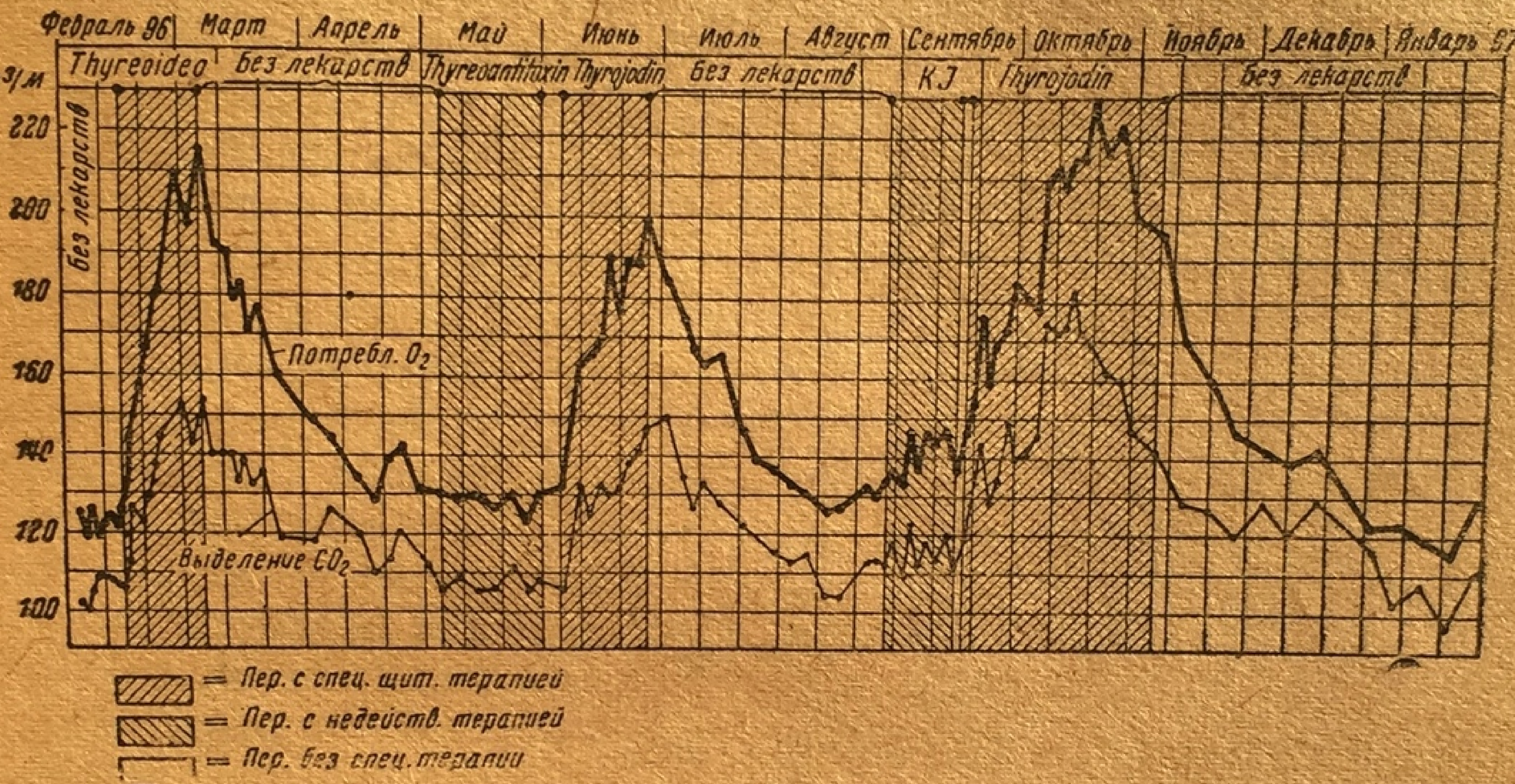


Рис. 8. Спорадический кретинизм. 47-летний мужчина. Действие подвоза щитовидной железы, тиреоидина и иодистого калия на респираторный газообмен.

I период: 19 дней по 3 таблетки из щитовидной железы ежедневно. Всего потреблено 57 таблеток—примерно 17 мг иода. II период: тиреоантитоксин 24 дня. III период: тиреоидин 20 дней. 2—5 таблеток ежедневно. Общее потребление 57 таблеток =17 мг иода. IV период: иодистый калий 20 дней. 3 г KJ ежедневно. Общее потребление 60 г KJ=45 г иода. V период: триеоидин (и щитовидная железа) 3—5—10—3 таблетки ежедневно. Общее потребление 273 таблетки—около 82 мг иода (по Магнус-Леви).

Геллин[3] установил, что при ежедневном кормлении собаки большими количествами щитовидной железы пульс начинает учащаться лишь на второй день; учащение нарастает примерно до 6-го дня, а затем после прекращения подвоза щитовидной железы постепенно снова замедляется (рис. 9).

При однократной даче активного количества щитовидной железы per os в первые 7—12 часов вообще нельзя установить влияния на обмен; лишь по истечении этого времени начинается повышение обмена, затихающее в течение нескольких дней[1].

---

[1] Belehradek J. u. Huxley F. S., J. of Physiol., 64, 267, 1927.
[2] Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 268, 1897; 52, 201, 1904.
[3] Hellin D., Arch. f. exper. Path., 40, 121, 1898.

Повидимому без латентного периода проявляется влияние на число эритроцитов в кровяном русле: по Цондеку и Унферрихту[2] увеличение числа эритроцитов можно доказать уже через полчаса после приема внутрь порошка щитовидной железы. Однако максимальное действие и здесь явно проявляется лишь через некоторое время.

Это своеобразное замедление действия не является следствием плохого усвоения препаратов данных внутрь, так как те же факты наблюдаются при исследовании обмена у млекопитающих и у человека после однократного внутривенного введения тироксина[3]. Максимальное повышение обмена достигается лишь на 2—10-й день после инъекций, конец падает на 3—14-й день. Влияние на частоту пульса после однократного внутривенного тироксина, так же как и побочные токсические явления, продолжаются в течение многих дней[4] (рис. 10).

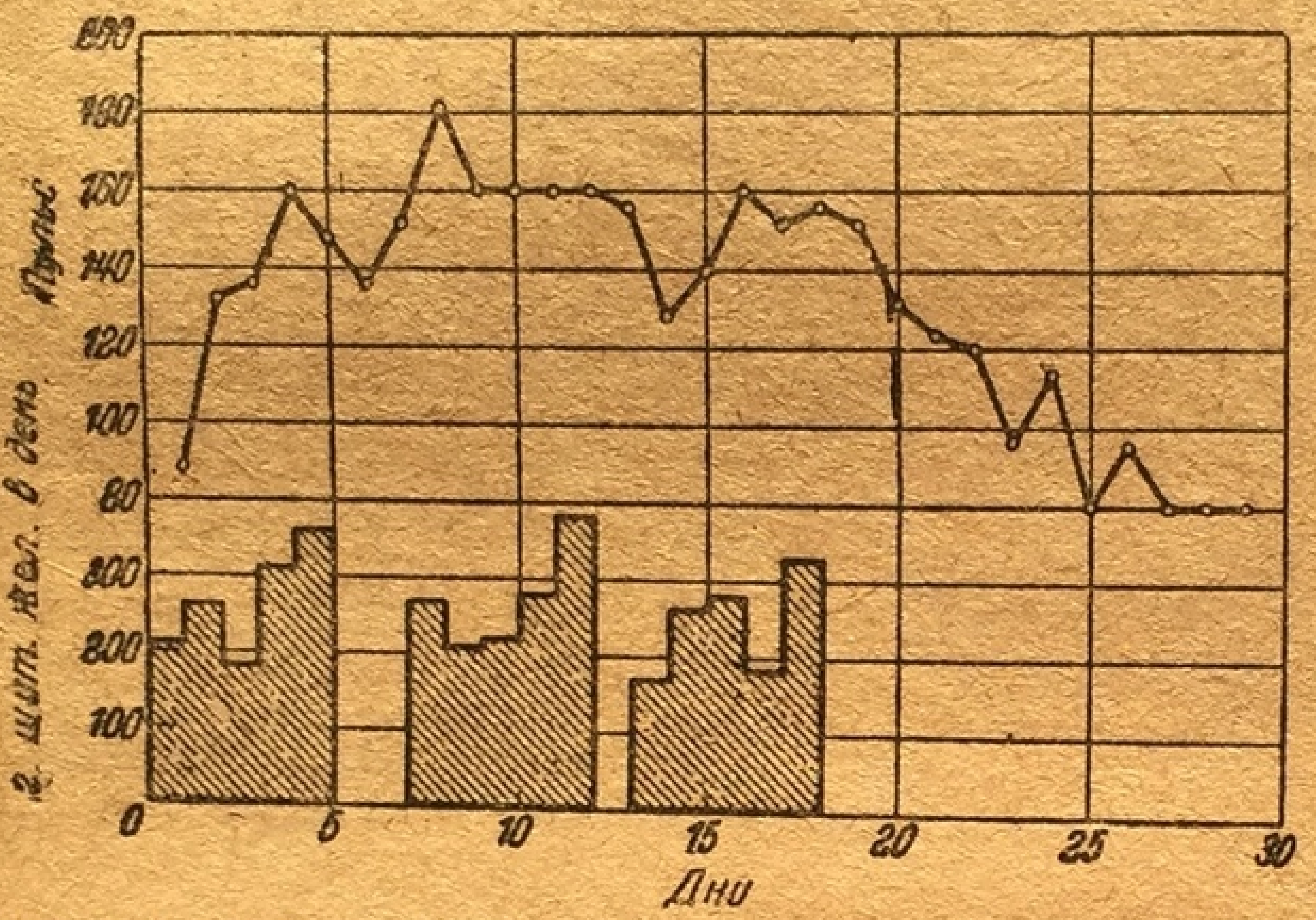


Рис. 9. Собака, 4,5 кг. Действие непрерывного подвоза свежей железы внутрь на частоту пульса (по Геллину).

Длительность действия особенно выражена у микседематозных. После однократного внутривенного введения первоначальное состояние обмена восстанавливается лишь через 50 дней (стр. 122, рис. 22).

Особенность действия может быть объяснена различным образом: накопление продуктов щитовидной железы в органах, чувствительных к действию гормона, затем медленное расщепление или медленное выделение, или длительное изменение функции органа под влиянием гормона.

---

[1] Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927.

[2] Zondek H., Dtsch. med. Wschr., 1033, 1922; он же и Koehler G., Klin. Wschr., 876, 1926; Unverricht W., там же 166, 1923.

[3] Boothby W. M., Sandiford J., J. of biol. Chem., 59, 41, 1925; он же и сотр., Erg. Physiol., 24, 728, 1925; он же и сотр., Amer. J. Physiol., 55, 295, 1921; он же и сотр., J. of Pharmacol., 22, 99, 1924; Schnieder E. A., Dtsch. med. Wschr., 1561, 1928; Kendall E. C., Thyroxine, New York, 1929; Wilhelmy Ch. W. a. Boothby W. M., Amer. J. Physiol., 92, 568, 1930; Moller E. и сотр., Acta med. scand. (Stockh.), 74, 85, 1930; Canzanelli A., Rapport D., Amer. J. Physiol., 103, 279, 1933.

[4] Swingle W. W. и сотр., Amer. J. Physiol., 70, 208, 1924.

При однократной даче щитовидной железы или тироксина птицы[1] и млекопитающие[2] переносят дозы, которые, будучи раздроблены на несколько дней, смертельны.

Геллин повидимому первый установил, что даже большие, но однократные дачи щитовидной железы или совсем не действуют или оказывают незначительное действие. Для целей терапии он советует малые, но часто повторяемые дозы вместо однократных больших.

Кумулятивное действие препаратов щитовидной железы особенно ясно из опытов Мерча[3] над мышами. При ежедневном подвозе определенного количества щитовидной железы выделение углекислоты со дня на день повышается, пока после малых доз через 14—20 дней, после больших через 10—12 дней достигается уровень обмена, больше не изменяющийся несмотря на продолжающийся подвоз (рис. 11). Конечное повышение основного обмена пропорционально количеству ежедневной дозы гормона (рис. 12).

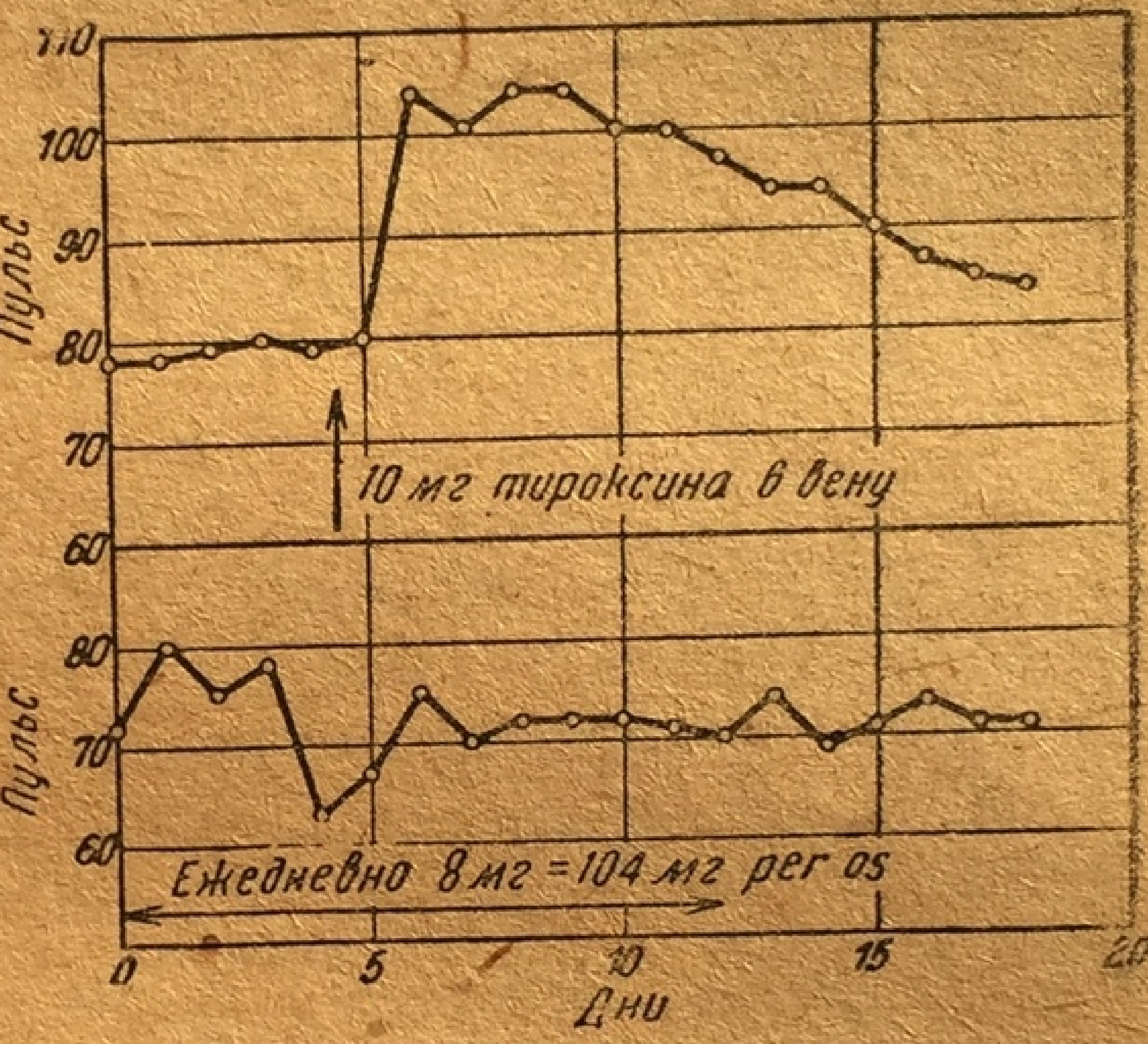


Рис. 10. Влияние тироксина на частоту пульса у человека (мужчина 19 лет; вес 71 кг). Сверху: однократное внутривенное введение; внизу: непрерывный ежедневный подвоз внутрь (по Свинглю).

Бутби и Бельдс[4] в двух случаях математически обследовали падение обмена по окончании длительного подвоза щитовидной железы и ироксина. Оказалось, что в течение каждого дня интенсивность обмена падает на 4,4 или 6,5%—размера обмена, установленного в начале дня. Судьба гормона щитовидной железы в организме теплокровных еще недостаточно выяснена.

Блюм указал, что после орального или парентерального введения щитовидной железы и иодтиреоглобулина весь подвезенный иод очень быстро выделяется с мочой и калом в неорганической форме; по его данным основная масса иода находится в моче уже через несколько часов. Он утверждает, что растертая печень (но не другие органы) переводят иод тиреоглобулина в неорганическую форму.

---

[1] Zawadowsky B. M., Z. wiss. Biol., 107, 329, 1926.

[2] Clarke J. A., J. Labor. a. clin. Med., 11, 846, 1926.

[3] Morch J. R., J. of Physiol., 67, 22, 1929.

[4] Boothby M. W. a. Baldes E. J., J. of Pharmacol., 25, 139, 1925; см. также Rabinowitch I. M., J. of biol. Chem., 62, 245, 1924; Moller и сотр.

С другой стороны, Фелленберг и Эггенбергер[1] указывают, что в моче людей, получавших щитовидную железу на вторые сутки, количество иода увеличивается (рис. 13). В первые сутки в моче находится лишь 16—28% подвезенного иода. Около половины иода выделяется в виде органических соединений.

Азимов и Эстрин[2] нашли, что после однократного кормления собак порошком щитовидной железы основная масса иода выделяется в первые сутки; на 3—4-й день и даже через неделю выделение иода почками все еще было повышено. Большая часть усвоенного иода выделяется почками, лишь незначительное количество с желчью[3]. После однократной дачи per os морские свинки повидимому выделяют больше иода с желчью, чем с мочой[4]. При продолжающемся кормлении порошком щитовидной железы[5] или тиреоглобулином собаки выделяют от 37 до 60% потребленного иода с мочой; то же отмечается у тиреоидектомированных собак. При опытах над собаками Кендаль[5] впервые установил, что при внутривенном введении тироксина значительная часть его (до 43%) выделяется с желчью и лишь 13% переходят в мочу. После инъекций 100 мг (равные 65 мг иода) Берис в последующие

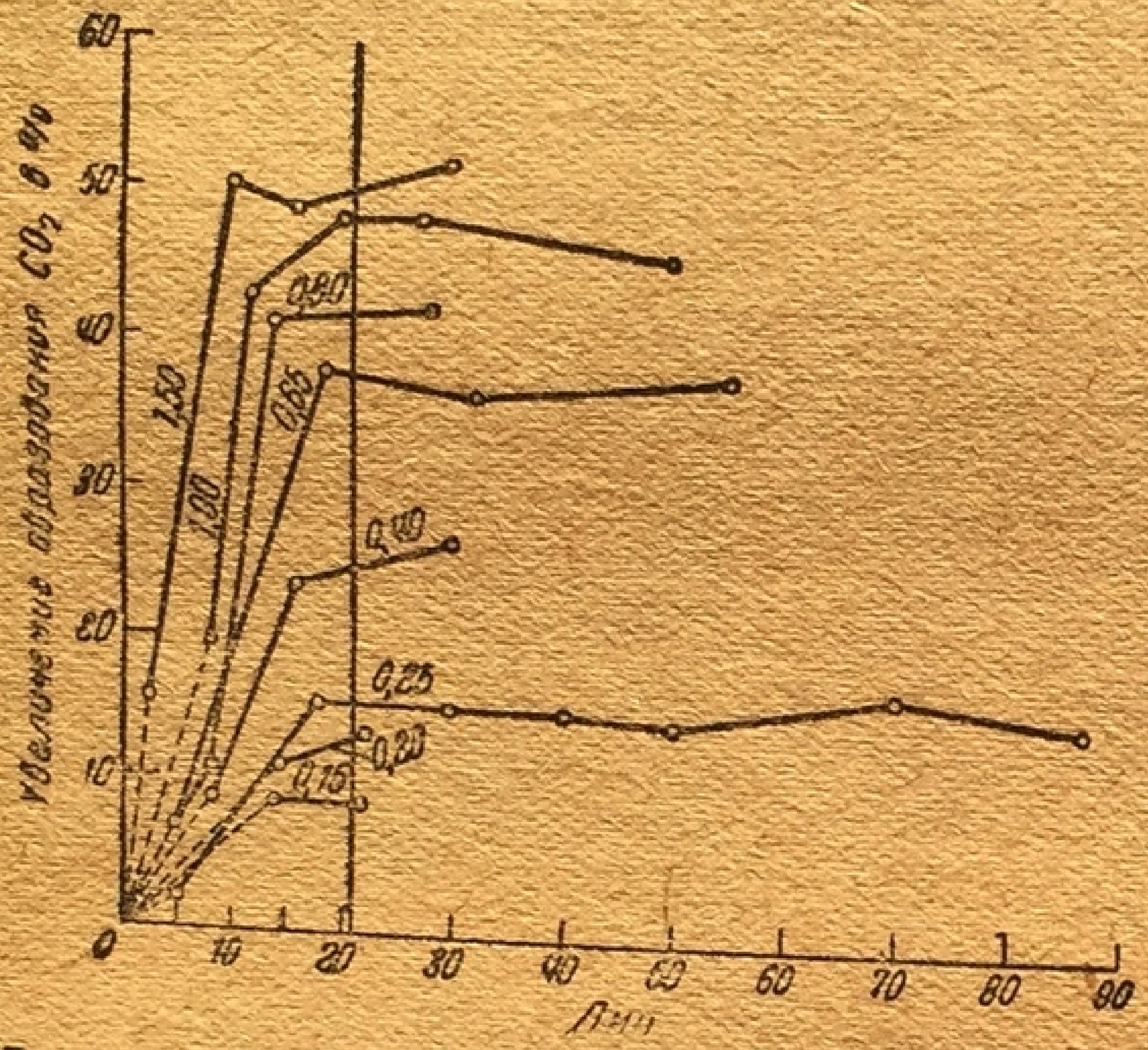


Рис. 11. Мышь. Действие непрерывного подвоза высушенной щитовидной железы на газообмен (цифры у отдельных кривых обозначают ежедневный подвоз железы в мг) (по Мерчу).

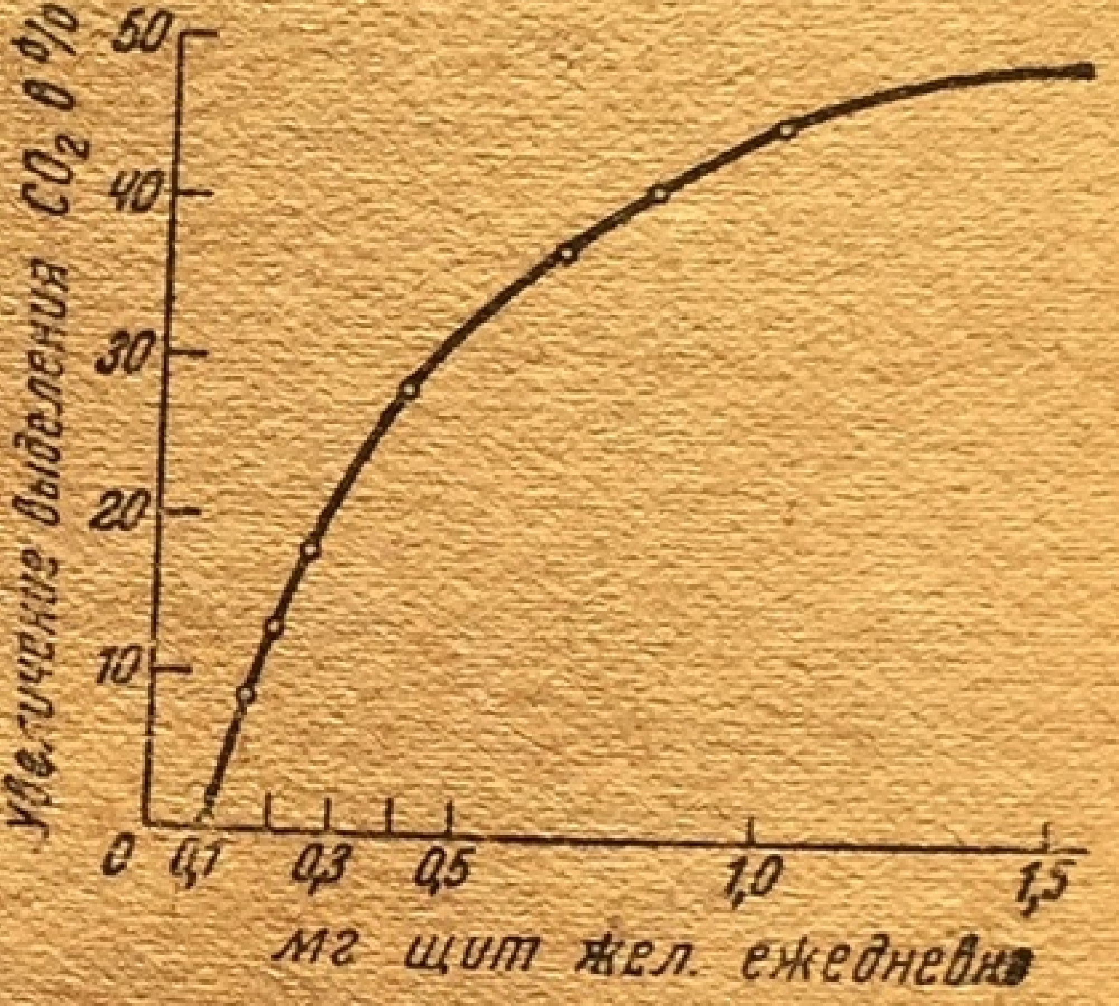


Рис. 12. Действие непрерывного подвоза железы на обмен веществ у мыши. Зависимость действия от дозы (ср. рис. 14) (по Мерчу).

---

[1] v. Fellenberg Th. u. Eggenberger E., Erg. Physiol., 25, 176, 1926; v. Fellenberg Th., Biochem. Zschr., 174, 341, 1920.

[2] Asimoff G. u. Estrin E., Zschr. Med., 67, 380, 1931.

[3] Asimoff u. Estrin; Barnes B. O., Amer. J. Physiol., 103, 699, 1933.

[4] Krayer O., Arch. exper. f. Path., 128, 116, 1928.

[5] Kendall E. C., Endocrinology, 3, 156, 1919.

3 четырехчасовые периода нашел в желчи 13,4 мг, 6,7 мг, 6,5 мг иода, а в следующие 12 часов только 6,3 мг, за те же сутки в моче было обнаружено лишь 6,6 мг иода.

Крайер исследовал отдачу иода после введения тироксина крысам. После внутривенного впрыскивания тироксина максимум отдачи иода в желчь достигается уже через 1—2 часа, после чего выделение резко падает. В первые 6 часов почти половина иода, введенного в виде тироксина, проходит печень. При свободной секреции желчи более 80% иода тироксина, введенного внутривенно, выделяется с калом. У кроликов в течение 48 часов после внутривенной инъекции больших количеств тироксина (например 12 мг/кг) выделение иода с мочой еще несколько повышено; примерно только 13% подвезенного иода покидает организм этим путем[1].

Боэ и Эльмер[2] после введения 2 мг тироксина в вену здорового человека нашли лишь 18% введенного иода в моче. В опытах Шиттенгельма и Эйслера[3] повышенное выделение иода после внутривенного введения 5 мг тироксина продолжалось около 3 суток.

У здорового человека 64% подвезенного иода покинуло организм через кишечник, 20% было обнаружено в моче, у микседематозного после внутривенного введения такого же количества тироксина 50% иода выделилось через почки и только 7,6%—через кишечник.

Опыты, при которых исследовалось выделение иода через кишечник, после введения через кишечник не дали единообразных результатов. Причины, вследствие которых иногда выделяется больше иода с мочой, а иногда с калом, не выяснены. При введении тироксина в изолированную тонкую кишку или в отрезок тонкой кишки[4] удается на основании уменьшения содержания иода установить, что всасывание лучше всего происходит в двенадцатиперстной кишке. Из 20 мг тироксина, равных 13 мг иода, 11,6 мг исчезло в течение 3 часов. Хуже идет усвоение в тонких кишках. В изолированном желудке из 6½ мг иода тироксина через 14 часов можно было обнаружить еще 60%. При полной проходимости кишечника часть тироксина повидимому выделяется в неизмененном виде. Внутривенно введенный иод дииодтирозина подобно иоду гормона щитовидной железы в значительной части выделяется с желчью в кишечник; это не происходит с иодом иодистого калия.

---

[1] Müller C. u. v. Fellenberg Th., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 42, 661, 1932.

[2] Boe J. u. Elmer A. W., Biochem. Zschr., 240, 187, 1931; Klin. Wschr., 721, 1932.

[3] Schittenhelm A. u. Eisler B., Zschr. exper. Med., 80, 580, 1932; 86, 299, 1933.

[4] Asimoff G. u. Estrin E., там же, 76, 399, 1931; Schittenhelm u. Eisler. Barnes B. O. u. Buneo J. G., Amer. J. Physiol., 103, 570, 1933.

Таким образом после однократного подвоза основная часть иода несомненно покидает организм в течение 1—2 суток, причем с уверенностью можно утверждать, что часть его выделяется в виде органического соединения.

Повидимому однако органически связанный иод лишь в незначительной своей части является неизменным, активным гормоном щитовидной железы. Крайер[1] впрыскивал 0,2 или 0,4 см³ желчи, полученной от крысы после дачи тироксина под кожу аксолотля. Несмотря на то что эта желчь содержала 58—60 и даже 117 γ иода, а контрольные животные получали 60 γ тироксина или 40 γ иода, у них примерно через 30 дней заканчивался метаморфоз, в то время как впрыскивания желчи дали медленные и неуверенные результаты. Из этих опытов очевидно, что часть тироксина покидает печень в неактивной форме. Помощью опытов над аксолотлями доказать у собак наличие в моче и желчи активных веществ щитовидной железы удается лишь после очень больших дач внутрь железы и лишь в течение суток[2]. Получить метаморфоз при помощи желчи, но не мочи собак, удалось также после дачи внутрь больших количеств тироксина[3].

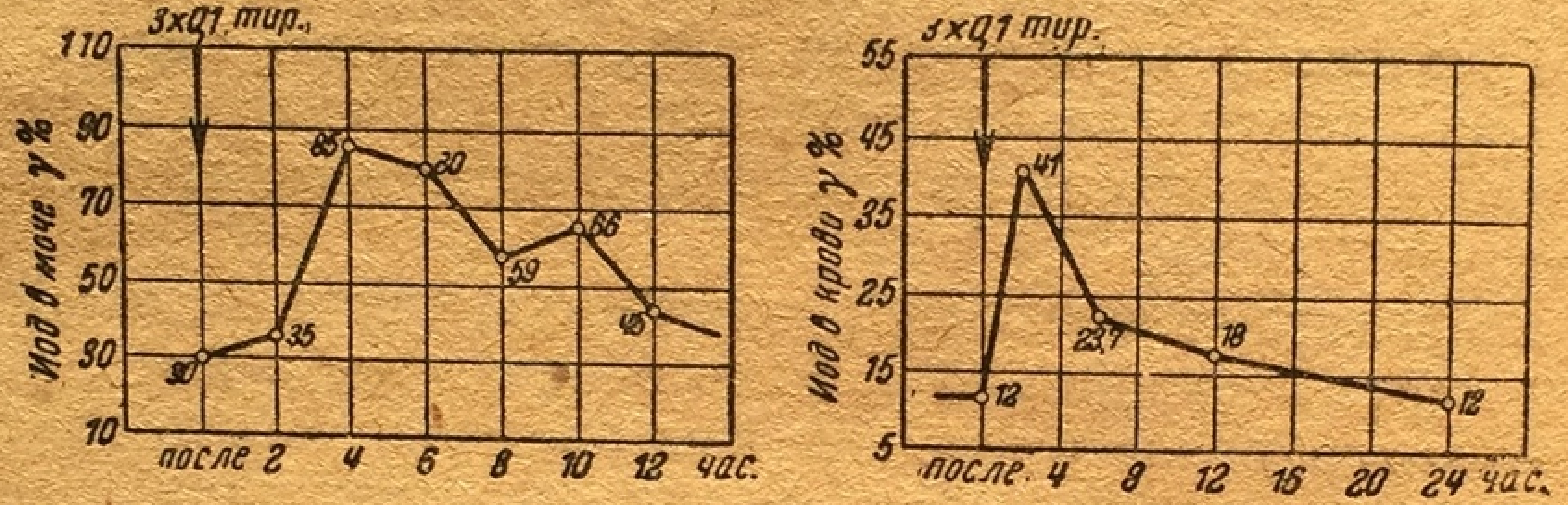


Рис. 13. Выделение иода в мочу. Изменение содержания иода в крови после 3×0,1 г порошка щитовидной железы (тиреоидин) внутрь у человека (1 γ=1/1000 мг) (по Фейлю и Штурму).

По Фейлю и Штурму[4] иодное зеркало крови после подвоза гормона щитовидной железы отличается тем, что после подвоза per os уровень иода быстро повышается, но уже через сутки возвращается к исходной величине (рис. 13). После внутривенного введения тироксина млекопитающим и человеку уровень иода в крови резко падает, но при малых дозах уже через 2—3 часа, а при больших через сутки, возвращается к норме[1]. Содержание иода в крови микседематозных людей под влиянием ежедневного подвоза тироксина сначала резко поднимается, а потом снова несколько падает. У здоровых людей не удалось доказать повышения уровня иода в крови после длительного подвоза тироксина[2].

---

[1] Krayer O., Arch. f. exper. Path., 128, 116, 1928; см. также Zawadowsky B. u. Asimoff G., Pfl. Arch., 220, 65, 1927.

[2] Asimoff G. u. Lapiner M., Pfl. Arch., 220, 588, 1928; Asimoff G., Estrin E., Zschr. exper. Med., 76, 380, 1931; см. также Mathieu F., Barnes B. O., Amer. J. Physiol., 101, 75, 1932.

[3] Asimoff G. u. Estrin E., Zschr. exper. Med., 76, 399, 1931.

[4] Veil W. H. u. Sturm A., Dtsch. Arch. klin. Med., 147, 166, 1925.

Не имеется еще достаточного суждения о том, обладают ли определенные ткани способностью к накоплению гормона щитовидной железы. За наличие такой способности говорят наблюдения Ромейса[3] над оплодотворенными яйцами землеводных. Если эти яйца некоторое время находятся в растворах, содержащих гормон щитовидной железы или тироксин, а затем продолжают жить в чистой воде, то позже все же наблюдается влияние на метаморфоз.

По Абдергальдену и Вертгеймеру[4] головастики воспринимают тироксин из содержащих его растворов; некоторые ткани (мышцы, почки, печень) накапливают его особенно энергично. Связанный тироксин не удается снова получить при помощи вываривания.

Ромейс наблюдал, что зачатки конечностей, пересаженные на головастиков, растут более быстро даже тогда, когда трансплантация была произведена по окончании периода кормления щитовидной железой; эти опыты доказывают прочность усвоения гормона щитовидной железы.

В организме гусениц тироксин быстро теряет активность; кормление гусеницами, убитыми после инъекций, не вызывает метаморфоза у аксолотля[5].

При исследовании выделения гормона щитовидной железы из крови при помощи преципитиновой реакции было найдено, что присутствие в крови тиреоглобулина, введенного собакам внутривенно, уже через несколько часов не может быть доказано[6].

Помощью биологических методов[7] (головастики—ацетонитриловая реакция) у млекопитающих даже после больших дач щитовидной железы или тироксина в большинстве случаев в крови не удается доказать присутствие гормона. Только после больших доз тироксина Ромейс[1] нашел тироксин в крови, но не обнаружил его в печени. Отрицательные результаты дали большинство опытов Абелина и Шейнфинкеля[2]. Селезенка, почка, печень, взятые после 3—6—18 часов после подвоза гормона щитовидной железы, лишь в виде исключения оказывали влияние на метаморфоз головастиков. С другой стороны, в крови (только в плазме, но не в эритроцитах) куриц, получавших большие дозы порошка щитовидной железы (например 30 г), можно было в течение многих дней обнаружить продукт щитовидной железы, вызывавшей метаморфоз аксолотлей[3].

---

[1] Lipschitz W., Klin. Wschr., 642, 1930; Boe u. Elmer; Müller u. v. Fellenberg.

[2] Schittenhelm A. u. Eisler B., Zschr. exper. Med., 68, 487, 1929; 86, 299, 1933.

[3] Romeis B., Zschr. exper. Med., 5, 99, 1917; он же, Arch. mikrosk Anat. u. Entw. mechan., 98, 570, 1923; Kollmann M., C. r. Soc. Biol. Paris, 82, 793, 1919; Champy Ch., Arch. de Morph., 4, 1, 1922; Haffner F., Klin. Wschr., 132, 1927.

[4] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 221, 28, 1928.

[5] Fleischmann W., Pfl. Arch., 221, 591, 1929.

[6] Barnes B. O. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 387, 1921—1931.

[7] Lussky H. O., Amer. J. Physiol., 30, 63, 1912.

Кроме крови энергичную реакцию вызывали почки, а особенно печень, в то время как другие органы давали в лучшем случае лишь очень слабый результат.

При помощи анализа иода не удается доказать накопления иода, подвезенного в форме гормона щитовидной железы в нормальной щитовидной железе млекопитающих[4]. Наряду с этим еще в течение многих дней после впрыскивания тироксина кожа относительно богаче иодом, чем мускулатура[5].

По Шиттенгельму и Эйслеру после подвоза продуктов щитовидной железы иод особенно накопляется в промежуточном мозгу млекопитающих и человека. Каким образом связывается этот накопленный иод, неизвестно[6].

На основании опытов над балансом иода, предпринятым Шиттенгельмом и Эйслером[7] после однократного и продолжительного внутривенного подвоза тироксина, можно предположить, что в организме микседематозных людей задерживаются бо́льшие количества иода, чем у людей с нормальным обменом.

Накопление тироксина явно не является функцией одного только количества препарата, введенного в организм. Это доказывается тем, что ядовитость определенного количества тироксина, впрыснутого одновременно в кровяное русло, гораздо меньше, чем ядовитость того же количества, введенного за несколько дней дробными дозами[8]. Накопление показывает таким образом типичное свойство адсорбции: с падением концентрации усваиваемого вещества она становится относительно совершеннее. Следующие опыты дают представление о месте воздействия гормона щитовидной железы.

---

[1] Romeis B., Biochem. Zschr., 141, 500, 1923; Müller u. v. Fellenberg.

[2] Abelin I. u. Scheinfinkel N., Erg. Physiol., 24, 690, 1925; Abelin I., Biochem. Zschr., 138, 169, 1923.

[3] Zawadowsky B. u. Perelmutter Z. M., Arch. Entw. mechan., 109, 210, 1927; он же и Novikowa M. Q., Endocrinology, 10, 541, 1926; Asimoff G., Estrin E. и Miletzkaja S., Zschr. exper. Med., 76, 409, 1931.

[4] van Dyke H. B., J. of Pharmacol., 25, 166, 1925; Krayer; Müller von Fellenberg.

[5] Krayer, Asimoff, Estrin u. Miletzkaja; Müller u. von Fellenberg.

[6] Schittenhelm A. u. Eisler B., Klin. Wschr., 9, 1932; Zschr. exper. Med., 86, 275, 1933; Sturm A. u. Schneeberg R., Zschr. exper. Med., 86, 665, 1933.

[7] Schittenhelm A. u. Eisler B., Zschr. exper. Med., 86, 299, 1933.

[8] Kendall E. C., Endocrinology, 3, 156, 1919.

Для действия, вызывающего метаморфоз у амфибий, с уверенностью установлено периферическое приложение. При пересадке жабер личинок саламандры другим личинкам их инволюция начинается во время метаморфоза получателя, а не донора [1]. То же было замечено при пересадке кусочков кожи личинки amblystoma punctatum [2].

У личинок метаморфоз после кормления щитовидной железой протекает и в органах, изолированных от центральной нервной системы ранним иссечением спинного мозга [3].

Вопрос о месте действия гормона щитовидной железы у теплокровных внес некоторую ясность в опыты, в которых исследовалось влияние на обмен и диурез после выключения центральной нервной системы. Опыты эти проводились над кроликами, собаками [4] (глубокая перерезка шейной части мозга) и ежами [5]. Перерезка плечевых и бедреных нервов у собак не выключает действия тироксина на обмен [6]. Обердис [7] исследовал изменение выделения углекислоты после подкожных впрыскиваний тироксина нормальным крысам и животным со спинным мозгом, перерезанным между V—VI грудными позвонками. Как показывает рис. 14, он получил после одинаковых доз тироксина одинаковые изменения обмена. У кроликов обмен под влиянием кормления щитовидной железой остается неизменным после перерезки нервов конечностей splanchnico и vagotomii и экстирпации gangl. stellata [8]. Экстирпация грудной и поясничной частей пограничного ствола sympaticus'а остается без влияния на обмен [9].

Опыты Эппингера и Гофера [10] также говорят за периферическое действие; им удалось значительно ускорить заживление ран при местном применении вытяжек из щитовидной железы [11].

Имеется много исследований влияния гормона щитовидной железы на изолированные ткани теплокровных. Здесь мы остановимся только на результатах опытов, которые занимались вопросом о типичном влиянии тироксина на вырезанные, т. е. изолированные от центральной нервной системы, органы.

---

[1] Kornfeld W., Arch. Entw. mechan., 40, 369, 1914.

[2] Uhlenhuth E., J. of exper. Zool., 24, 237, 1917—1918.

[3] Cotronei G., Atti Accad. naz. Lincei, 5, 349, 1927.

[4] Freud u. Grafe; Fujimaki Y. u. Hildebrand F., Arch. f. exper. Path., 102, 226, 1924; Hildebrandt F., Klin. Wschr., 279, 1924.

[5] Adler L., Arch. f. exper. Path., 86, 159; 87, 406, 1920.

[6] Aub I. C. и сотр., Amer. J. Physiol., 6, 300, 1922.

[7] Oberdisse K., Arch. f. exper. Path., 162, 150, 1931.

[8] Riml O. u. Wolff H. G., Arch. f. exper. Path., 157, 178, 1930.

[9] Ring G. C. и сотр., Amer. J. Physiol., 97, 315, 1931.

[10] Eppinger H. u. Hofer G., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 31, 12, 1919.

[11] Ebeling A. H., C. r. Soc. Biol. Paris, 90, 144, 1924; см. также Carrel A., J. of exper. Med., 17, 14, 1913.

Эти результаты противоречат друг другу. С одной стороны, не наблюдалось или наблюдалось лишь неопределенное влияние на обмен при воздействии экстракта щитовидной железы или тироксина на изолированные органы, срезы из органов или растертые органы, например при измерении потребления кислорода эритроцитами[1] срезами из почек, селезенки, печени[2], при изме-

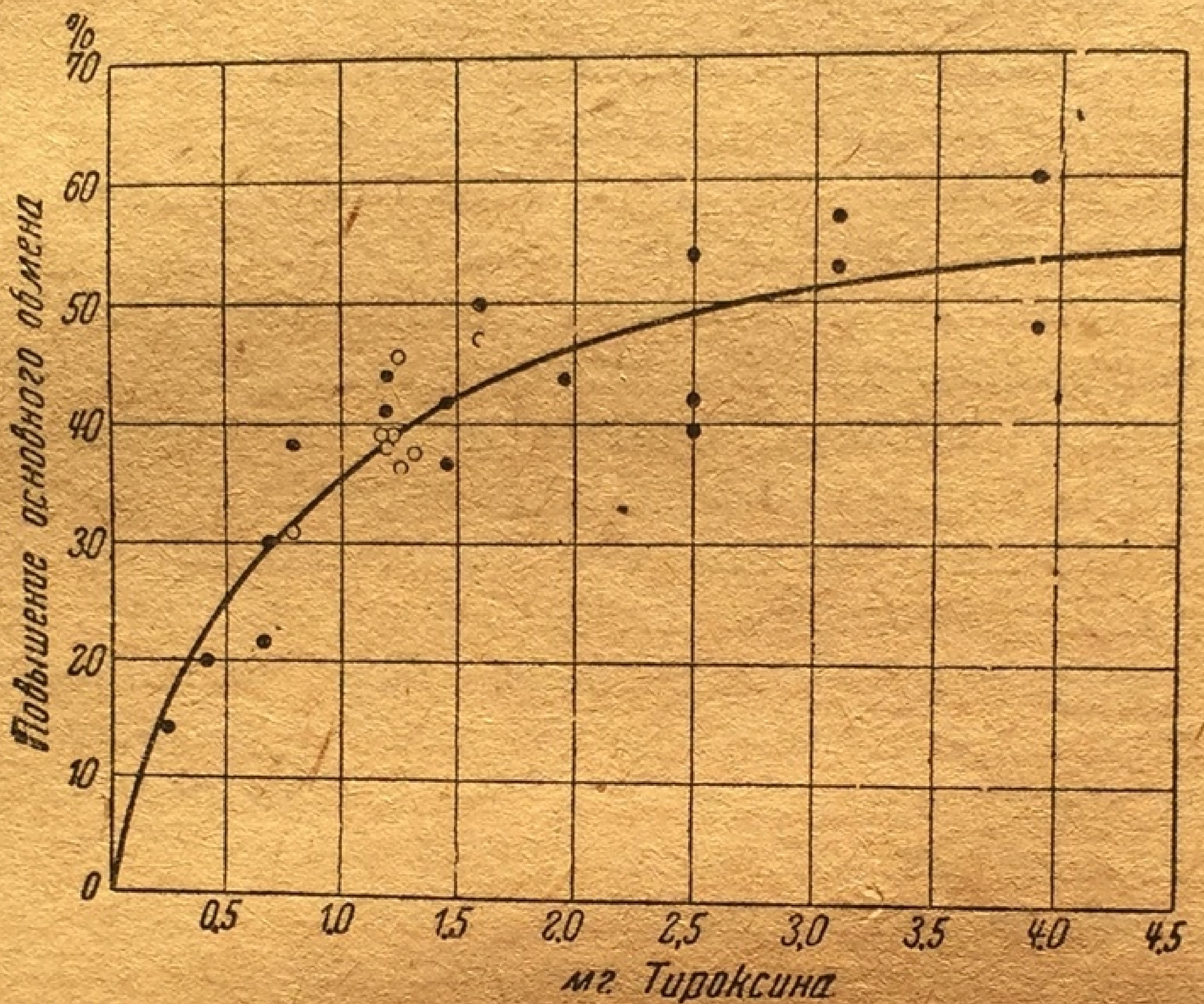


Рис. 14. Действие тироксина на выделение углекислоты 20 нормальными и 8 крысами с перерезанным спинным мозгом. Дозы тироксина относятся к животным весом в 200 г и соответствуют общему количеству, подвезенному из расчета на 200 г. Тироксин вводился тремя дробными дозами подкожно. Размер повышения основного обмена, это средний размер из 3 определений образования углекислоты в 3 дня, следующие за последним впрыскиванием тироксина (Обердис и Тренделенбург).

рении анаэробного гликолиза в печени[3] и диафрагме[4], аутолиза кашицы из печени[5], при добавлении экстракта щитовидной железы к мышцам или растертой мышечной ткани[6].

---

[1] Ellinger Ph., Zschr. physiol. Chem., 119, 1, 1922; Fleisch-
mann W., Biochem. Zschr., 187, 324, 1927; Anselmino K. J.
и сотр., Biochem. Zschr., 205, 481, 1929; Hopking A., Proc. Soc.
exper. Biol. a. Med., 28, 726, 1931.

[2] Anselmino и сотр.; Verebely T. v., Klin. Wschr., 1705,
1932; Büngeler W., там же, 933, 1933.

[3] Anselmino и сотр.

[4] Blatter S. L. и сотр., Brit. J. exper. Path., 10, 19, 1929.

[5] Wells H. G., Amer. J. Physiol., 11, 351, 1904; Paasch G.
u. Reinwein H., Biochem. Zschr., 211, 468, 1929; Verzar F.
u. Vasarhelyi K., Pfl. Arch. 206, 675, 1924; Simon A., Biochem.
Zschr., 215, 102, 1929.

[6] Adler L. u. Lipschitz W., Arch. f. exper. Path., 95, 181,
1922; Rothschild P., Biochem. Zschr., 217, 365, 1930; Hinter-

Другие же авторы находили повышение обмена при добавлении тироксина к срезам из печени[1], срезам плаценты[2] к взвесям из мозга[3] при измерении аутолиза кашицы из печеночной ткани[4], при измерении гликолиза печени[5], анаэробного гликолиза почки[6], образовании ацетальдегида в кашице из мышечной ткани[7].

По Альгрену[8] лишь очень низкие концентрации тироксина ($10^{-14}$ и ниже) ускоряют окислительные процессы переживающей кашицы из мышц лягушки и переживающей кашицы тиреоидектомированных, но не нормальных кроликов. Более высокие концентрации тормозят окисление.

Мирман[9], применяя метод Альгрена с метиленовой синькой, не мог обнаружить заметного влияния на окислительные процессы в мышцах лягушки, печени морской свинки и кролика и кишечном эпителии теленка. С другой стороны Ойлер[10] отмечает повышение потребления кислорода в мелкораздробленной мускулатуре лягушки и нормальной крысы как методом метиленовой синьки, так и при непосредственном определении потребления кислорода при концентрациях тироксина от $10^{-11}$ до $10^{-17}$

По Ойлеру[11] потребление кислорода изолированной задней ноги собаки, искусственно питаемой кровью, повышается немедленно после добавления тироксина.

Непосредственное влияние гормона щитовидной железы на обмен веществ в клетке подтверждается особенно быстрым аутолизом иссеченной щитовидной железы[12].

Таким образом лишь часть этих опытов подтверждает периферическое приложение тироксина. Однако в том, что влияние тироксина на обмен было часто столь незначительно, а иногда и вовсе отсутствовало, очевидно повинно своеобразие механизма действия самого тироксина; опыты часто были слишком крат-

---

egger F., Arch. f. exper. Path., 155, 354, 1930; Hikiji K. u. Hasegawa T., там же 163, 672, 1932; Büngeler.

[1] Simon A. u. Weiner P., Biochem. Zschr., 319, 1929; Simon A., Biochem. Zschr., 215, 102, 1929; Ebinz T., Tohoku, J. exper. Med., 19, 139, 1932.

[2] Reinwein H. u. Singer W., Biochem. Zschr., 197, 152, 1928.

[3] Verebely.

[4] Wohlgemuth J., Dtsch. med. Wschr., 816, 1928; Weil R. u. Landsberg M., Biochem. Zschr., 207, 186, 1929.

[5] Weil u. Landsberg; Ebinz.

[6] Siegel R., Klin. Wschr., 1655, 1929; Blau N. F. u. Mc Namara H., Proc. Soc. exper. Biol. z. Med., 25, 659, 1928; Ebinz.

[7] Anselmino и сотр.

[8] Ahlgren G., Skand. Arch. Physiol., 47, доп., 1925.

[9] Myhrman G., Klin. Wschr., 2139, 1932.

[10] v. Euler U. S., Klin. Wschr., 671, 1933.

[11] v. Euler U. S., Arch. internat. Pharmacodynamie, 42, 278, 1932.

[12] Lanz O., Wien. med. Wschr., 21, 597, 1895.

ковременны для того, чтобы действие тироксина могло полностью проявиться.

Правильность этого объяснения подтверждается результатами опытов над изолированными органами тиреоидектомированных животных или животных, предварительно подвергнутых действию тироксина.

По Рореру и Дрезелю[1] обмен в печени, почках и мышцах мышей, получавших щитовидную железу или тироксин, повышен.

*Таблица 13 (по Рореру)*

| Орган | Норма | После дачи в течение 6—10 дней около 0,1 порошка щитовидной железы мм³ $O_2$/час/г |
|---|---|---|
| Печень | 620 | 768 |
| » | 642 | 784 |
| » | 654 | 800 |
| Почки | 839 | 956 |
| » | 800 | 921 |
| » | 814 | 945 |
| Мышцы | 786 | 947 |
| » | 777 | 1 012 |
| » | 809 | 996 |

Табл. 13 и 14 показывают, что лишь через некоторое время после инъекции достигается максимальное повышение обмена. Шлоссман, а также Ансельмино и его сотрудники[2] подтвердили эти результаты опытами над крысами, предварительно получавшими тироксин. В то время как основной обмен животных был резко повышен, через 24—96 часов после инъекций в печени и почках отмечалось лишь незначительное повышение окисления; однако очевидно необходима более длительная предварительная подготовка подопытных животных для того, чтобы с уверенностью получить повышение тканевого дыхания[3]. Посмертное расщепление гликогена в печени мышей повышено, если животные за несколько часов до смерти получали тироксин[4].

Наконец факт периферического приложения выясняется

---

[1] Rohrer A., Biochem. Zschr., 145, 154, 1924; Dresel K., Klin. Wschr., 504, 1928.

[2] Schlossmann H., Arch. f. exper. Path., 146, 301, 1929; Anselmino K. J. и сотр., Biochem. Zschr., 205, 481, 1929.

[3] Robles E., Franf. Zschr. Path., 41, 193, 1931; Hopping A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 726, 1931; Hicks C. St., Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci., 10, 113, 1932; Büngeler W., Klin. Wschr., 933, 933; Damble K., Z. exper. Med., 88, 421, 1933; Gerard R. W. a. McIntyre M., Amer. J. Physiol., 103, 225, 1933.

[4] Siegel R., Klin. Wschr., 1069, 1929.

*Таблица 14 (по Дрейзелю)*

| Время изъятия органа | Потребление кислорода в мм$^3$/мг/час | |
|---|---|---|
| | печень | почка |
| Норма | 11,6 | 20,7 |
| 5 часов после впрыскивания тироксина | 14,8 | 22,3 |
| 1 сутки » » » | 19,3 | 25,7 |
| 2 суток » » » | 22,8 | 25,2 |
| 3 » » » » | 31,3 | 22,1 |
| 4 » » » » | 21,4 | — |

и из опытов над аутолизом органов животных, подвергшихся предварительной тиреоидектомии или воздействию гормона щитовидной железы[1]. По Степпуну и его сотрудникам[2] аутолитическое расщепление белков после подвоза щитовидной железы резко повышено как при кислой реакции (действие пепсиназ), так и при щелочной (действие триптаз). Изолированное, переживающее сердце теплокровных, получавших до смерти тироксин, потребляет больше сахара, чем сердце нормальных животных. С другой стороны, потребление сахара сердцем тиреоидектомированных животных понижено[3].

Потребление кислорода изолированным сердцем крыс повышено, если животные за 5—7 дней до этого получали в пищу щитовидную железу[4]; изолированное пульсирующее предсердие морских свинок, предварительно отравленных тироксином, примерно в половине опытов также потребляло больше кислорода, чем соответствующие препараты, взятые от нормальных животных[5].

Как эти опыты над изолированным сердцем гипертиреотичных животных, так и связанное с повышением обмена ускорение пульса подтверждает непосредственное влияние гормона щитовидной железы на сердце.

После пересадки сердца собаки другой собаке частота ударов трансплантата увеличилась в течение дня после инъекции тироксина и держалась 2—3 дня[6]. Изолированные сердца собак, кроликов и крыс и изолированные предсердия кроликов пульсируют с ускоренной частотой, если животные до смерти были искусственно гипертиреоизированы кормлением щитовидной железой или инъекцией тироксина[1]. Пульс оставался учащенным и после иссечения синусоидального узла и перерезки гиссова пучка[2].

---

[1] Schryver S. B., J. of Physiol., 32, 159, 1905; Kottmann K., Zschr. klin. Med., 71, 369, 1910.

[2] Steppuhn O. и сотр., Biochem. Zschr., 17, 90, 1926; там же, 175, 471, 1926.

[3] Loewi O. и Weselko O., Zbl. Physiol., 28, 197, 1914; Ambrus G., Biochem. Z., 205, 194, 1929.

[4] Dock W., Lewis J. K., J. of Physiol., 74, 401, 1932.

[5] McEachern D., Bull. Johns Hopkins Hosp., 50, 237, 1932.

[6] Priestley J. T., Markowitz J., Mann F. C., Amer. J. Physiol., 98, 357, 1931. См. также McIntyre M., там же 99, 261, 1931—1932.

По Марковичу и Ятеру[3] прибавка тироксина к эксплоатированным пульсирующим культурам сердца эмбрионов цыплят приводит после латентного периода в 6 и более часов к ускорению пульсации. Это действие было получено и в культурах, взятых на 2-й день жизни, хотя до 3-го дня в культурах повидимому не имеется еще ганглиозных клеток. Изолированные сердца черепах, пережившие больше 60 часов, даже через много часов не ускоряли пульсации под влиянием тироксина[4].

Приведенные в этом образце результаты опытов позволяют предположить, что гормон щитовидной железы влияет на процессы обмена в органах при периферическом приложении.

Повидимому не существует привыкания к гормону щитовидной железы, так как ничто не указывает на то, что организм в старости становится менее чувствительным к этому гормону.

Абелин и Вуиль[4] указывают на то, что действие гормона щитовидной железы при длительном подвозе ослабляется со временем; по прекращении подвоза гормона наблюдается негативная фаза влияния на обмен. Однако следовало ожидать частичного приспособления, вернее кажущегося приспособления к гормону и негативного последействия. Как будет подробнее изложено ниже, содержание гормона в крови является одним из факторов, регулирующих интенсивность секреции щитовидной железы. Поэтому при подвозе железы вскоре должно наступить уменьшение выделения гормона щитовидной железой; в этом случае влияние на обмен должно показаться в соответствии с уменьшением выделения гормона и после прекращения искусственного подвоза щитовидной железы, уменьшение секреции должно сказаться как гипотиреотическое последствие.

Абелин и Вуиль отметили, что животное, получавшее щитовидную железу и затем после длительной паузы вновь получившее препарат, не реагирует на вторичный подвоз типичным для первого воздействия обеднением печени углеводами. Они объясняют это еще неизвестными встречными регуляциями. По Абелину это ослабление влияния кормления щитовидной железой можно отметить и при исследовании газообмена крыс.

---

[1] McEachern D. и сотр., J. of clin. Invest., 9, 16, 1930; он же цит. в прим. 2.—Priestley, Markowitz a. Mann, Yater W. M., Amer. J. Physiol., 98, 338, 1931; Lewis J. K. a. McEachern D., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 504, 1931; Dock a. Lewis.

[2] Yater.

[3] Markowitz C. a. Yater W. M., Amer. J. Physiol., 100, 162, 1932.

[4] Harvey E. N. a. Mac Rae C., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 303, 1931—32.

[5] Abelin I. et Vuille R., Endocrinol., 2, 248, 1928.

При повторном парентеральном подвозе тироксина он действует на обмен так же энергично, как после первой инъекции[1,2].

## XII. НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОДВОЗ ГОРМОНА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### А. БЕСПОЗВОНОЧНЫЕ[3]

Продукты щитовидной железы повидимому в общем не действуют на низшие организмы. По Томита[4] тироксин несколько повышает образование углекислоты дрожжами, однако по Майеру добавление тироксина не изменяет потребления кислорода и образования углекислоты дрожжевыми клетками.

Переваренная щитовидная железа не обладает специфическим влиянием на быстроту деления парамеций[5]. Тироксин также повидимому не ускоряет его.

Потребление сахара парамециями затруднено[6]. Порошок или вытяжки из щитовидной железы ускоряют деление[7]. Вытяжки щитовидной железы не активируют однако чистые культуры glaucoma piriformis[8]. Быстрота отшнуровывания морских ежей замедляется растворами тироксина от 1 : 25 000 до 1 : 100 000[9]. Еще точно неизвестно, могут ли более низкие концентрации ускорить развитие[10]. Яйца морских ежей теряют способность к оплодотворению при промывании текучей морской водой; добавление раствора тироксина к яйцам, предварительно обработанным таким образом, по Картеру[11] восстанавливает их способность к оплодотворению. Растворы тироксина 1 : 20 000 тормозят подвижность и способность к оплодотворению сперматозоидов морского ежа; растворы 1 : 5 000 нарушают их жизнеспособность[12]. Не удалось с уверенностью доказать, что ти-

---

[1] Abelin I., Biochem. Zschr., 228, 233, 1930.

[2] Oberdisse K., Arch. f. exper. Path., 162, 150, 1931.

[3] Дальнейш. лит. у Hahn J., Arch. Entw. mechan., 115, 336, 1929.

[4] Tomita M., Biochem. Zschr., 131, 175, 1922.

[5] Abderhalden E. u. Schiffmann O., Pfl. Arch., 194, 206, 1922.

[6] Cori G. T., Amer. J. Physiol., 65, 295, 1923; Woodruff L. L. a. Swingle W. W., Amer. J. Physiol., 69, 21, 1924; Torrey H. B. и сотр., J. gen. Physiol., 7, 449, 1925; Burge W. E. u. Williams M., Amer. J. Physiol., 81, 307, 1927.

[7] Shumway W., J. exper. Zool., 22, 529, 1927; с другой стороны см. Woodruff u. Swingle.

[8] Lwoff A., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 1352, 1925.

[9] Butler E. G., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 231, 1928; Torry H. B., Endocrinology, 12, 65, 1928; Hykes O. V., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 333, 1931; Lendle L., Arch. exper. Path., 161, 523, 1931.

[10] Hykes, Lendle, Ungar G. e. Zerling M. R., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 25, 1933.

[11] Carter G. S., J. of exper. Biol., 8, 194, 1931; 9, 238, 1932.

[12] Lendle; см. также Carter I. S., J. of exper. Biol., 9, 249, 1932.

роксин влияет на потребление кислорода взвесями сперматозоидов различных видов echinus[1].

По аналогии с действием гормона щитовидной железы на метаморфоз лягушек, саламандр и т. д. неоднократно пытались подвергнуть действию этого гормона личинок насекомых; результат однако был неопределенен.

Кормление щитовидной железой по Векчи[2] благоприятно действует на развитие и метаморфоз личинок cyclops и nauplius. У cyclops ритм периода откладывания яиц ускоряется. Однако Абдергальден[3] не смог установить ускорения метаморфоза гусениц при кормлении гидролизированной щитовидной железой; часть бабочек была ненормально мала. По Копе[4] подвоз щитовидной железы не изменяет у гусениц lymantria dispar. стадии личинки, но куколки легче, чем в норме.

Магаудда[5] нашел, что кормление гусениц pieris brassicae вытяжками из щитовидной железы несколько замедляет превращение куколки в насекомое.

И у жуков кормление щитовидной железой безрезультатно[6]. Личинки Tanytarsus boiemicus и Zavreliella clavaticus растут скорее[7].

Впрыскивание тироксина гусеницам не влияет на наступление и продолжительность окукления, на вес куколки и форму бабочки[8]. Безрезультатно также кормление гусениц Vanessio io и Tenebrio molitor[9] щитовидной железой и личинок drosophila melanogaster щитовидной железой и тироксином. Потребление тироксина вызывает у ос[10] (Polistes palipes) кратковременное повышение основного обмена, во много раз превышающее норму. Опыты с Periplanata australasiae не дали однозначащих результатов. При впрыскивании ничтожных количеств тироксина куколкам бабочек Papilio podalirius Ромейс[11], особенно в начале периода куколки, установил повышение газового обмена, которое однако не могло быть получено регулярно. Не удалось наблюдать влияния на метаморфоз. Начальные периоды развития сверлящего молюска barnea condida[1] не изменяются тироксином. Растворы тироксина 1 : 500 000 вначале ускоряют рост эмбрионов Physa fontinalis[2]. Позже рост замедляется и в конце концов подопытные животные оказались меньше контрольных. Развитие отдельных органов (нога, раковина, щупальцы) отчасти резко отставало. После некоторого латентного периода тироксин вызывает временное повышение потребления кислорода Limnea palustris[3].

---

[1] Carter G. S., там же, 7, 41, 176, 1930; см. также там же, 9, 378, 1932.

[2] Vecchi A., Arch. ital. de Biol., Pisa, 17, 105, 1919.

[3] Abderhalden E., Pfl. Arch., 176, 236, 1919.

[4] Kopee St., Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole, 50, 339, 1926.

[5] Magaudda P., по Ber. Biol., 7, 752, 1928.

[6] v. Dobkiewicz L., Arch. Entw. mechan., 105, 778, 1925; 114, 458, 1928.

[7] Zavrel J., C. r. Soc. Biol., Paris, 76, 1087, 1927.

[8] Fleischmann W., Pfl. Arch., 221, 591, 1929.

[8] Hahn J., Arch. Entw. mechan., 115, 336, 1929.

[9] v. Dobkiewicz L., Arch. Entw. mechan., 113, 61, 1928; Alpatow W., W. Proc. nat. Acad. Sci U. S. A., 15, 578, 1919; Koller F. Ch., Arch. Entw. mechan., 125, 663, 1932.

[10] Hiestand W. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 64, 1930.

[11] Romeis B. e. Wüst J., Arch. Entw. mechan., 118, 534, 1929; 12, 673, 1932; Romeis B. u. v. Dobkiewicz L., там же, 738.

Кормление речных раков щитовидной железой не влияет на обмен[4]. Тироксин (1 : 100 000) не оказывает влияния на метаморфоз личинок antedon mediterranea[5], более высокие концентрации оказывают тормозящее действие. Щитовидная железа повидимому ускоряет начало метаморфоза tunicatae[6].

## 5. ХОЛОДНОКРОВНЫЕ ПОЗВОНОЧНЫЕ

**1. Удаление щитовидной железы.** Личинки холоднокровных позвоночных, способных к метаморфозу, теряют эту способность после удаления щитовидной железы; они навсегда остаются в личиночном состоянии. Таким образом щитовидная железа не является для них жизненно необходимой.

Аллен[7] впервые удалил у головастика rana pipieus щитовидную железу. Сначала несколько задерживается рост. Пигментация не изменяется. Однако как только передние лапки начинают прорезаться через эпидермис, начавшийся метаморфоз навсегда приостанавливается; животные больше не выходят из личиночной стадии. В этом виде они достигают необыкновенной величины. Кости становятся необычайно длинными. Окостенение скелета замедлено. Кишечник длинен и завит спирально. Жабры сохраняются, передние лапки не прорезаются, а задние не развиваются[8]. Задержка развития не проявляется в одинаковой форме на всех тканях[9]. Наоборот, задержка в первую очередь проявляется на тканях, возникших из эктодермы и энтодермы; лишь некоторые внутрисекреторные органы составляют исключение. Мезодермальные органы продолжают развиваться; нормальный цикл развития замедлен неравномерно, нарушены его внутренние связи.

---

[1] Susaeta J. M., Biol. Soc. esp. Hist. nat., 30, 501, 1930.

[2] Hykes O. V., C. r. Soc. Biol., Paris, 103, 644, 1930.

[3] Duskova V., по Ber. Biol., 23, 608, 1933.

[4] Romeis B., Arch. Entw. mechan., 105, 778, 1925.

[5] Runnström I., Arch. Entw. mechan., 121, 724, 1930.

[6] Weiss по Hahn J., Arch. mikrosk. Anat., 101, 373, 1924; Weiss P., Biol., Zbl., 48, 69, 1928.

[7] Allen B. M., J. of exper. Zool., 24, 499, 1917; он же, Endocrinology, 8, 639, 1924.

[8] Schulze W., Arch. Entw. mechan., 52—97, 232, 1923; он же, Klin. Wschr., 895, 1922; он же, Arch. mikrosk. Anat., 101, 373, 1924; Terry G. S., J. of exper. Zool., 24, 567, 1918; Hoskins E. R.; Hoskins M. M., J. of exper. Zool., 29, 1, 1919; они же, Endocrinology, 4, 1, 1920.

[9] Schulze W., Arch. Entw. mechan., 52, 232, 1923 и др.

Задерживающее влияние удаления щитовидной железы на метаморфоз было исследовано и у личинок тех амблиостом, которые спонтанно метаморфозируют [1].

Уже несколько лет до того, когда была открыта задержка метаморфоза при удалении щитовидной железы, Вальтер[2] установил, что при этом задерживается регенерация удаленных тканей у аксолотля и что самый регенерат развит очень скудно. По Госкинсу и Морису [3] рост тиреоидектомированных личинок Amblystoma punctatum заторможен. Удаление щитовидной железы у Triturus viridesceus [4] вызывает прекращение образования чешуек. После тиреоидектомии у обычной ящерицы [5] процесс ороговения кожи становится непрерывным, вследствие чего прекращается линяние. Рост заторможен, часто развивается ксерофталмия, после того как роговая оболочка покрывается эпителием конъюнктивы. Иссечение щитовидной железы вызывает смерть через несколько месяцев [6]. После удаления щитовидной железы у ящериц наблюдается викариирующая гипертрофия постбронхиальных желез[7]; еще не выяснено, имеет ли это физиологическое значение.

Рост молодой черепахи [8] резко задерживается после тиреоидектомии. В возрасте 6 месяцев она весила в 4 раза меньше контрольного животного.

На основании имеющихся экспериментов [9] нельзя еще ответить на вопрос, могут ли ящерицы саламандры, змеи и рыбы жить длительное время после удаления щитовидной железы. Личинки амблистом (аксолотли) переносят иссечение [10].

У лягушек [11], которые повидимому хорошо переносят удаление щитовидной железы, без заметных расстройств, не удалось вызвать типичных изменений обмена веществ.

---

[1] Jensen C. O., C. r. Soc. Biol., Paris, 85, 391, 1921; Hoskins E. R. a. Morris M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 14, 74, 1916—1917.

[2] Walter F. K., Arch. Entw. mechan., 31, 91, 1910; см. также Hoskins и Hoskins.

[3] Hoskins u. Morris.

[4] Adams E. A., Richards L. e Kuder A., Science, 72, 323, 1930.

[5] Drzewicki St., Arch. Entw. mechan., 114, 155, 1928.

[6] Cristiani H., Arch. de Physiol., 7, 356, 1895.

[7] Drzewicki.

[8] Giusti L., Rev. Med. vet., 13, 16, 1931; цит. по Ber. Biol., 18, 528, 1931.

[9] Cristiani, Lanz O., Slg. klin. Vortr. Chir., 2, 29, 1894—1897; Gley E., Phisalix C., C. r. Soc. Biol., Paris, 46, 5, 1894; Nicolas A., там же, 46, 6, 1804.

[10] Jensen.

[11] Gayda T., Arch. di Fisiol., 20, 209, 1922; Henschel H. u. Steuber M., Arch. f. exper. Path., 160, 401, 1931; Henschel H., Zschr. exper. Med., 77, 689, 1931; см. также Le Grand A. et Aujoulat L., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 1263, 1931.

**2. Подвоз гормона щитовидной железы.** Зависимость метаморфоза холоднокровных позвоночных от гормона щитовидной железы находит подтверждение в опытах, при которых личинкам подвозилась ткань щитовидной железы или тироксин.

Еще до открытия того, что тиреоидектомия делает превращение головастика в лягушку невозможным, Гудернач[1] (1913) отметил, что кормление головастиков щитовидной железой ускоряет метаморфоз. Это действие гормона щитовидной железы можно наблюдать и на головастиках, железа которых была давно удалена[2].

При кормлении Rana (temporaria, esculenta, fusca и т. д.) или Bufo (vulgaris, viridis, chalophilus и т. д.), или bombinator порошком щитовидной железы, иодтиреоглобулином или иодотирином, или если поместить этих животных в раствор тироксина, то в их развитии замечается ряд отклонений от контрольных животных[3]. Первые отклонения заметны уже через сутки: скорость изменения формы может быть так велика, что личиночная стадия заканчивается через 15 дней после вылупления из икринки, или личинки, Rana catesbiana, которые обычно метаморфозируют через 2—3 года, уже через 3 недели превращаются в лягушек. Роговые зубцы исчезают, ротовые сосочки уменьшаются, хвост втягивается и скорее редуцируется. Череп укорачивается и становится похожим на лягушечий, вследствие этого глаза выпячиваются (экзофталм). Меланофоры сжаты и животные вследствие этого светлой окраски. В сетчатке пигмент накопляется во внутренних члениках палочек. Тело становится сзади у́же (форма скрипки у личинок), спиральная кишка короче и ее слизистая перестраивается. Жабры инволируют, и легкие развиваются преждевременно. Преждевременно прорезаются и передние лапки, причем левая вырастает скорее правой. Количество воды в организме уменьшается быстрее, чем сухой вес животного. По окончании метаморфоза лягушата намного меньше контрольных животных.

---

[1] Gudernatsch J. F., Arch. Entw. mechan., 35, 457, 1913; он же, Amer. J. Anat., 15, 431, 1913—1914.

[2] Allen B. M., J. of exper. Zool., 24, 499, 1917; он же, Proc. Soc. Biol. a. Med., 27, 35, 1929; Schulze W., Arch. Entw. mechan., 97, 232, 1923.

[3] Gudernatsch J. F. u. Romeis B., Arch. Entw. mechan., 40, 57, 1914; 41, 57, 1915; Z. exper. Med., 5, 99, 1917; Arch. mikrosk. Anat., 98, 579, 1923; Cotronei G., Arch. ital. de Biol., Pisa, 61, 305, 1914; Kahn R. H., Pfl. Arch., 163, 384, 1916; Swingle W. W., J. of exper. Zool., 24, 52, 1917/18; Lim R. K. S., Quart. J. exper. Physiol., 12, 303, 1920; Abderhalden E. u. Schiffmann O., Pfl., Arch., 183, 197, 1920; Jarisch A., Pfl. Arch., 179, 159, 1920; Dragoiu J. u. Frarue-Fremiet E., C. r. Soc. Biol., Paris, 85, 434, 437, 1921; Champy Ch., Arch. de Morph., 4, 1, 1922; Cookrey W. B., Endocrinology, 6, 393, 1922; Groebbels F., Zschr. Biol., 75, 91, 155, 1922; Schulze W., Klin. Wschr., 895, 1922; он же, Arch. mikrosk. Anat., 101, 373, 1924; Abderhalden E., Pfl. Arch., 162, 99, 1925; Kosmin N. P. u. Resnitschenko M. S., Trans. Lab. exper. Biol. Zoopark. (Moscow), 3, 25, 1927; Blacher L. J., там же, 4, 172, 1928; Champy Ch. u. Radu L., Bull. Assoc. Anatomist., 25, 115, 1931; Krichel W., Zool. Jb. (Physiologie), 48, 589, 1931; Allen B. M., Anat. Rec., 54, 45, 1932; Bredt H., Arch. Entw. mechan., 129, 573, 1933.

Личинки мало едят; их пасть зияет, что затрудняет прием пищи. Они вялы, смертность их выше нормы; сопротивляемость их к ядам понижена.

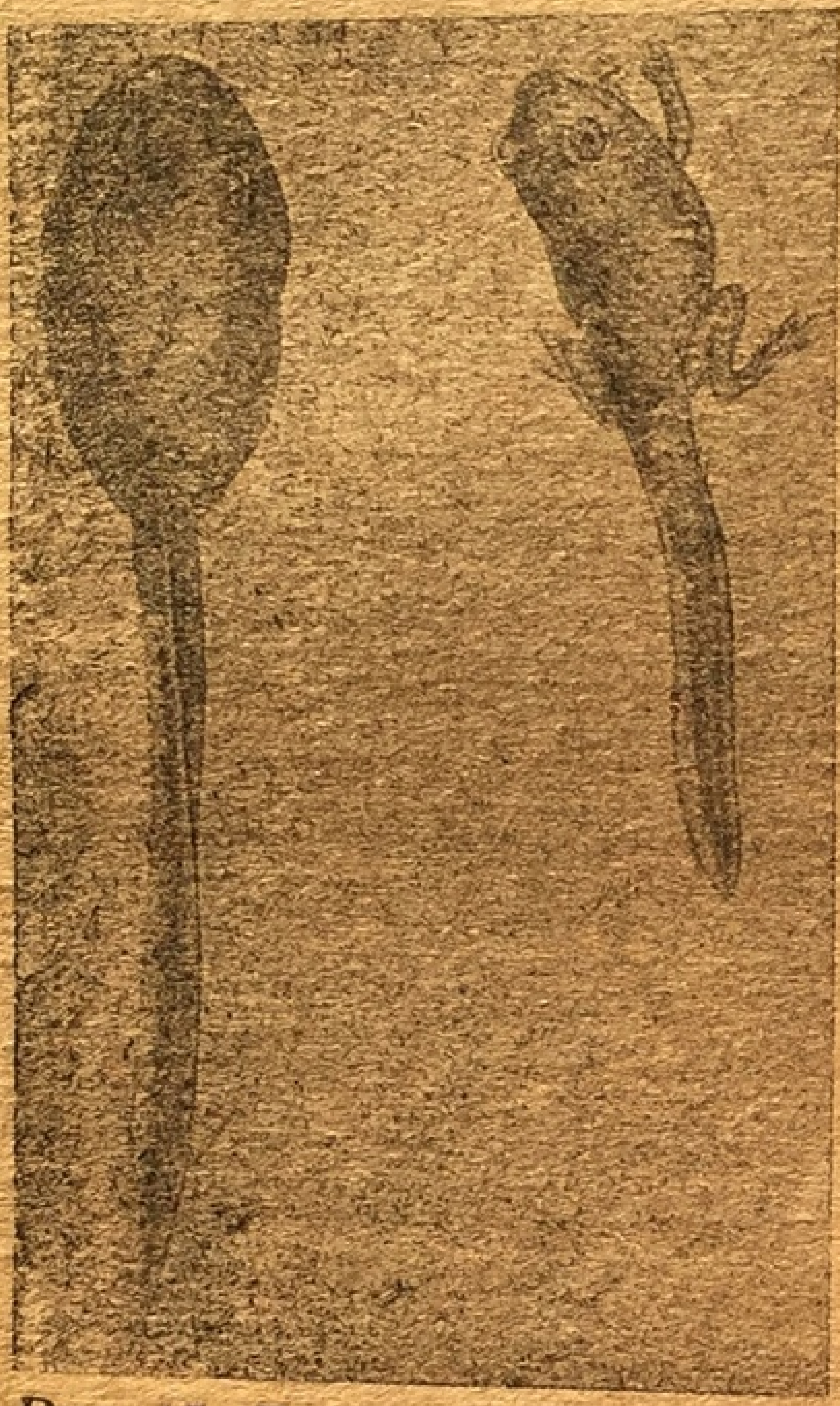


Рис. 15. Личинки Rana clamata. Действие пересадки щитовидной железы на метаморфоз головастиков. Слева: контроль. Справа: животное первоначально того же размера и той же степени развития 28 дней после пересадки половины железы взрослой лягушки (увеличение в $1^1/_2$ раза) (Швингль).

Нельзя себе представлять, что метаморфоз под влиянием гормона щитовидной железы равномерно ускорен во всех этапах; корреляции морфологических изменений глубоко нарушены[1]. Так например инволюция жабер более ускорена, чем развитие легких, так что животные могут погибнуть от удушия. Личинки, обработанные щитовидной железой, потребляют гораздо больше кислорода, чем в норме[2]. Содержание в них молочной кислоты резко повышено[3]. Свободная от гликогена печень головастиков через несколько дней после подвоза щитовидной железы становится богатой гликогеном[4]. Нормально белый желчный пузырь приобретает зеленую окраску[5].

Регенерация иссеченных тканей протекает ускоренно[6], случайные раны лучше заживают[7].

Если поместить лягушечью икру[8] в раствор, содержащий гормон щитовидной железы, деление яиц и развитие бластулы—гаструлы и нейрулы протекает, как обычно. Лишь в стадии образования почек конечностей проявляется первое различие в развитии: кишечник укорачивается. Чувствительность головастиков к гормону увеличивается вместе с их возрастом[1].

---

[1] Об этом см. отдельно у Romeis, Cotronei, Jarisch, Champy, Schulze, Allen, Bredt.

[2] Groebbels F. u. Huxley J. S., Proc. roy. Soc. Biol., 98, 113, 1925; Gadya T., Arch. di Fisiol., 19, 267, 1921.

[3] Haffner F., Klin. Wschr., 1927, 1932.

[4] Aron M., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 215, 1928.

[5] Allen.

[6] Gudernatsch J. F., Romeis B. a. Speidel C. C., Amer. J. Anat., 43, 103, 1929.

[7] Haffner.

[8] Romeis B., Zschr. exper. Med., 5, 99, 1917; Deutsch J., Arch. Entw. mechan., 109, 110, 1927. См. также Kollmann M., C. r. Soc. Biol., Paris, 82, 1009, 1919.

Имеются следующие данные о количествах, проявляющих действие: если личинки постоянно живут в растворах, содержащих иодтиреоглобулин, то концентрации 1:100 миллионов действительны[2]. Тироксин[3] в растворе 1 : 100 миллионов после первоначальной активации слегка задерживает рост и ускоряет метаморфоз личинок temporaria; растворы 1 : 1 000 миллионов также слегка ускоряют развитие: 1 : 5 000 миллионов повидимому тоже еще активен; нижняя граница активности тироксина для личинок Bufo chalophilus лежит у 1 : 200 миллионов[4]. Так как размер ускоряющего матаморфоз действия пропорционален количеству гормона щитовидной железы,—головастики пригодны как биологический тест; в их пищу подбавляют отвешенные количества порошка железы или их помещают в растворы, содержащие гормон. Однако эта пропорциональность сохраняется лишь до определенной предельной дозы; если перешагнуть ее, то, изменяя дозу, невозможно получить результат, пригодный для количественных определений. Выше мы уже говорили о том, что после кратковременного воздействия начинаются морфологические изменения. Однако при соответствующих низких концентрациях интенсивность действия тем больше, чем дольше личинки подвергаются действию гормона. Контрольные опыты должны проводиться при той же температуре: холод уменьшает активирующее действие щитовидной железы[5]. Пища должна быть той же, белки и особенно углеводы также тормозят ускорение метаморфоза[6]. Окислительные процессы личинок также сначала ускоряются при подвозе щитовидной железы[7].

На взрослых лягушек тироксин не действует; вес, размер окислительных процессов и содержание гликогена не изменяются[8]. После предварительной обработки тироксином лягушки становятся менее чувствительными к препарату наперстянки, чувствительность же к строфанту остается неизменной[9]. Лишь концентрированные растворы тироксина (1 : 10 000) оказывают слегка тормозящее действие на изолированное сердце лягушки[1]. Они не вызывают повышения восприимчивости к адреналину, пилокарпину или ацетилхолину. Изолированные сердца лягушек, предварительно обработанные тироксином, были менее чувствительны к дигитоксину[2].

---

[1] Kosmin e Resnitschenko, Krichel, Allen, Hykes, O. O. e Wagner J., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 625, 1933.

[2] Romeis B., Zschr. exper. Med., 6, 101, 1918.

[3] Haffner, Romeis B., Biochem. Zschr., 141, 121, 1923; см. также Fontes G. U.; Aron M., C. r. Soc. Biol., Paris, 102, 679, 1929.

[4] Allen B. M., Anat. Rec., 54, 45, 1932.

[5] Lenhart C. H., J. of exper. Med., 22, 739, 1915; Huxley J. S., Nature, 1, 712, 1929.

[6] Jarisch A., Pfl. Arch., 179, 159, 1920; Lenhart.

[7] Abelin I. u. Scheinfinkel N., Pfl. Arch., 198, 151, 1923.

[8] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 219, 588, 1928; Gayda T., Arch. di Fisiol., 20, 209, 1922; Huxley J. S., Quart. J. exper. Physiol., 1923, доп. 153; Henschel u. Steuber.

[9] Lendle L., Arch. f. exper. Path., 171, 269, 1933.

Длительное кормление порошком щитовидной железы вызвало у Rana catesbiana потерю веса и изменение подвижности желудка[3].

Гормон щитовидной железы влияет на метаморфоз личинок тритона примерно так же, как на головастиков[4]. Жабры и хвостовые плавники исчезают, туловище становится более стройным, старая кожа сбрасывается, а новая у огненных саламандр принимает желто-черную окраску. На взрослых тритонов кормление щитовидной железой в общем не действует[5]. Все же оно мешает потере самцами свадебного наряда по окончании периода оплодотворения[6].

Как известно, в некоторых местностях Amblystoma punctatum и tigrinum в норме не метаморфозируют: животные на всю жизнь остаются личинками. Лауфбергер доказал в 1913 г. (см. у Бабака)[7], что при подвозе щитовидной железы аксолотль превращается в сухопутное животное. После кормления вытяжками или впрыскивания растворов тироксина[8] жабры исчезают, хвостовой плавник инволирует, голова становится длиннее, глаза сдвигаются на боковые стороны и вытягиваются (экзофталм), эпидермис часто приобретает характер кожи, у животных появляются легкие, они становятся меньше и легче, обмен их повышается[9], содержание гликогена в печени уменьшается, обмен веществ в мышцах изменяется[10]. По Уленгуту у аксолотлей в противоположность амфибиям подвоз щитовидной железы не вызывает изменения окраски покровов и прорезывания лапок.

---

[1] Kalnins V., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 802, 1928; Abderhalden u. Wertheimer.

[2] Lendle.

[3] Wertenberger G. E., Amer. J. Physiol., 104, 624, 1933.

[4] Gessner O., Arch. f. exper. Path., 113, 237, 1926; Vialli M. e Panzera O., Boll. Soc. ital. Biol. sper., 7. 733, 1932.

[5] Huxley J. S., Proc. roy. Soc. Biol., 98, 113, 1925.

[6] Kollmann M. u. Scheinfinkel N., C. r. Soc. Biol. Paris, 82, 793, 1919.

[7] Babak E., Zbl. Physiol., 27, 536, 1914.

[8] См. у Uhlenhuth E., J. gen. Physiol., 1, 525, 1919; Jen-
sen C. O., C. r. Soc. Biol., Paris, 85, 391, 1921; Jen-
196, 127, 1922; Huxley J. S. a. Hogben L. T., Pfl. Arch.,
Biol., 93, 36, 1922; Huxley J. S., Proc. roy. Soc.
доп. 153; Zawadowsky B. M. u. Quart. J. exper. Physiol., 1923,
Endocrinology, 10, 550, 1926; он же и сотр., Zawadowsky E. V.,
Zschr. exper. Med., 62, 17, 1928; Pfl. Arch., 217, 198, 1927;
cher L. J., Trans. Lab. exp. Biol., Endocrinology, 1, 167, 1928; Bla-
Zoopark, Moscow, 3, 79, 1927.

[9] Belehradek J. a. Huxley J. S., J. of Physiol., 64, 267, 1927.

[10] Winokuroff S. u. Epstein S., Z. exp. Med., 79, 747, 1931.

Чувствительность аксолотлей очень велика[1]. Несколько миллиграммов порошка щитовидной железы на литр воды ускоряет метаморфоз. Внутрибрюшинное введение 0,001—0,003 мг тироксина дает заметный эфект.

0,01 мг часто вызывает полный метаморфоз. Для того чтобы получить тот же результат с порошком щитовидной железы, надо применять количества в 500—1 000 раз большие. Время, необходимое для окончания метаморфоза, зависит от количества тироксина: по Гафнеру[2] превращение заканчивается через 5—6 недель после дачи 3 γ, через 24—27 дней после 10 γ, через 11—12 дней после 100 γ (вес животных 20 г).

Таким образом аксолотль пригоден для оценки материала, содержащего гормон щитовидной железы[3].

У метаморфизирующих аксолотлей подвоз щитовидной железы не влияет на строение тела; обмен веществ повышается[4]. Выделение углекислоты повышается как у личинок амблистом, так и у развившихся животных[5]. Хотя Typhlomolga и Proteus (perennibranchiata) и обладают щитовидной железой, подвоз щитовидной железы не вызывает у них метаморфоза[6]. Эти личинки потеряли способность метаморфозировать под влиянием гормона. Triturus viridescens[7], обладающий жабрами или остатками жабер, не теряет их после гомопластической имплантации щитовидной железы, хотя он после этого подвергается частым линькам. Однако ван Слайк[8] нашел, что впрыскивание взвеси щитовидной железы вызывает исчезновение жабер, если животное находится при температуре 12—17°; при температуре 6—10° эфекта не получается. Имеется следующее наблюдение над влиянием других веществ на действие препаратов щитовидной железы на метаморфоз амблистом: фосфаты действуют тормозяще[9], двух- и трехвалентное железо замедляет быстроту развития[10]. Кальций и калий в концентрации 0,1% в окружающей жидкости не проявляет определенного действия[1]. Ацетилхолин и менее резко холин, пилокарпин и мускарин замедляют действие щитовидной железы, эрготамин же и атропин ускоряют его[2]. Синтамин обладает выраженным тормозящим действием[3].

---

[1] Zawadowsky и сотр.; Abderhalden E. u. Wertheimer E., Z. exper. Med., 63, 557, 1928; Lewit S. G. и сотр., там же, 71, 506, 1930.

[2] Haffner F., Klin. Wschr., 1927, 1932.

[3] Schmit-Jensen по Haffner F. u. Komiyama T., Arch. f. exper. Path., 107, 69, 1925; Zawadowsky и сотр., Asimoff G. и сотр., Z. exper. Med., 76, 380, 390, 409, 1931.

[4] Belehradek u. Huxley, Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 219, 588, 1928.

[5] Nagel A., Arch. f. exper. Path., 120, 1, 1927.

[6] Swingle W. W., J. of exper. Zool., 36, 397, 1922; Huxley J. S. a. Hogben L. T., Proc. roy. Soc. Biol., 93, 36, 1922; Jensen по Huxley J. S., там же, 98, 113, 1925; Sachs W. B., Zool. Anz., 88, 312, 1930.

[7] Morgan A. H. и Sondheim S. C., Anat. Rec., 52, 7, 1932.

[8] Van Slyke E., Physiologic Zool., 5, 555, 1932.

[9] Abelin J., Klin. Wschr., 1630, 1923.

[10] Gessner O., Zschr. exper. Med., 82, 357, 1932.

Этиловый алкоголь[4] тормозит действие щитовидной железы, однако под длительным уретановым наркозом гормон не недействителен[5]. Синильная кислота не обладает тормозящим действием, но она гораздо более ядовита для головастиков и аксолотлей, предварительно обработанных щитовидной железой[6].

Облученный эргостерин ускоряет действие щитовидной железы на метаморфоз личинок амфибий[7].

О влиянии сыворотки тиреоидектомированных животных (антитиреоидина) см. выше. При добавлении тироксина в воду, в которой находились молодые рыбки[8] (форели), у последних наблюдались судорожные явления. Природа этого действия неизвестна. У некоторых видов карпов (Carassicus auratus и carassicus[9]) длительное кормление щитовидной железой в первое время вызывало распространение метамофоров, но через 3—4 недели наступала явная депигментация.

## B. ПТИЦЫ[10]

**1. Удаление щитовидной железы.** Тиреоидектомии у птиц производились редко. После удаления щитовидной железы молодые куры несколько отстают в росте[11]. После тиреоидектомии молодые гуси растут гораздо меньше, пух позже замещается перьями[12]. После тиреоидектомии у взрослых кур замечается тенденция к петушиному оперению. Это отмечают как после линяния, так и у нормальных кур с куриным типом оперения[13].

---

[1] Zondek H. u. Reiter T., Klin. Wschr., 1344, 1923; они же, Zschr. klin. Med., 99,139, 1924; Kosmin N. P. u. Resnitschenko M. S., Trans. Lab. exp. Biol., Zoopark., Moscow, 3, 25, 1927; Gessner.

[2] Gessner W., Zschr. Biol., 86, 67, 1927; Gessner O., там же, 87, 228, 1928.

[3] Gessner O., Arch. f. exper. Path., 127, 223, 1928.

[4] Gessner O., Zschr. Biol., 87, 228, 1928; Huxley.

[5] Huxley J. S., Proc. roy. Soc., London, T. 98, 113, 1925.

[6] Haffner F., Klin. Wschr., 1927, 1932; с другой стороны, см. Huxley.

[7] Gessner O., Zschr. Biol., 92, 436, 1932.

[8] Herzfeld E. и сотр., Klin. Wschr., 1931, 1908; 1432; 1932, см. также его же, там же, 788, 1931.

[9] Blacher.

[10] См. также Krizenecky J. u. Mangold E., Handb. Ernähr. u. Stoffw. landw. Nutztiere, 4, 553, 1932.

[11] Greenwood A. W. a. Blyth J. S. S., Proc. roy. Soc. Edinburgh, 49, 313, 1929; Schwarz E., Arch. Entw. mechan., 123, 1, 1930.

[12] Parhon C. I. a. Parhon C., C. r. Soc. Biol., Paris, 89, 683, 1923; 91, 765, 1927.

[13] Grew F. A. E., Arch. Geflügelkde, 1, 234, 1927; Greenwood A. W. a. Blyth J. S. S., Proc. roy. Soc. Edinburgh, 49, 313, 1929;

У тиреоидектомированного петуха выщипанные перья возмещались скудно[1]. У одного петуха после тиреоидектомии отсутствовало линяние[2].

**2. Подвоз гормона щитовидной железы.** Естественно предположить, что подвоз щитовидной железы выравнивает задержку роста после тиреоидектомии[3], однако экспериментальная проверка этого предположения отсутствует. Впрыскивание тироксина под скорлупу яиц, высиженных в течение трех дней, не влияет на развитие куриного эмбриона: он лишь немного уменьшается в размерах[4].

Кормление щитовидной железой тормозит прибыль веса нормальных молодых птиц (цыплят, утят)[5].

Взрослые птицы переносят большие количества щитовидной железы внутрь[6]; даже однократный прием 5 г не наверняка вызывает смерть курицы. После ежедневной дачи 1 мг тироксина наступает исхудание, а через 22 дня—смерть[7]. Ежедневное кормление 0,1 г порошка щитовидной железы лишь в виде исключения вызывает потерю веса нормальных голубей[8]. Столянд[9] в течение 17 дней давал ежедневно голубям 0,33 г, затем 45 дней 0,66 г и наконец 28 дней 1,0 г сухой щитовидной железы; вследствие этого, правда, наступило значительное исхудание, но не смерть. Кроме потери веса (голуби теряют примерно $\frac{1}{3}$ веса)[10] при длительном кормлении щитовидной железой отмечается повышенная раздражимость, нарушения координации, тремор и судороги[11]. По Карлсону и его сотрудникам[12] ежедневная

---

Schwarz Züchten, 264, 1931; см. также Zawadowsky M. M., Trans. Lab. exp. Biol., Zoopark, Moscow, 5, 151, 1929.

[1] Schwarz.

[2] Grew F. A. E., Vet. J., 82, 460, 1926.

[3] Krizenecky J., C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 1749, 1927.

[4] Greenwood A. W. a. Chaudhuri A. C., Brit. J. exper. Biol., 5, 378, 1928; Ohnishi Y., Fol. endocrin. jap., 7, 168, 1931.

[5] Winternitz M. C., Hopk J., Hosp. Rep., 68, 21, 1919; Parhon C. I. a. Parhon C., C. r. Soc. Biol., Paris, 89, 683, 1923; 91, 765, 1927; Krizenecky J., Zschr. wiss. Biol., 107, 583, 1926.

[6] Parhon a. Parhon, Zawadowsky B. M. и сотр. u. Zawadowsky M. M. и сотр. цит., стр. 108 u. Martin J. H., Biol. Bull., 56, 375, 1929; Bralis A., Acta zool. (Stockh), 11, 263, 1930: см. также Hutt F. B., J. of exper Biol., 7, 1, 1930.

[7] Sainton P. e Simonnet H., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 773, 1933.

[8] Popow N. A. u. Kudrjawzew A. A., Pfl. Arch., 223, 329, 1929; см. также Sainton P. u. Simonnet H., Endocrinol., 8, 360, 1931; Larionov W. Th. и сотр., Zschr. vergl. Physiol., 15, 412, 1931; они же, Biol. Zbl., 51, 593, 1931.

[9] Stoland O. O., Amer. J. Physiol., 30, 37, 1912.

[10] Krizenecky J., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 1031, 1928.

[11] Zawadowsky B. M., Zschr. wiss. Biol., 107, 329, 1926; см. также Podhradsky J., там же, 107, 407, 1926; он же и сотр., Zschr. vergl. Physiol., 9, 113, 1929; Krizenecky J., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 1031, 1928.

[12] Carlson A. J. и сотр., Amer. J. Physiol., 30, 129, 1912.

дача 1 г щитовидной железы вызывает у голубей резкое исхудание и смерть через 8—28 дней. Кроме этого у голубей, кур и уток наблюдались поносы и депрессия, но не состояние возбуждения. На секции гиперемия внутренних органов, особенно кишечника. Подвоз небольших количеств гормона щитовидной железы нарушает у молодых кур развитие половых желез[1], носкость взрослых кур не изменяется[2], под влиянием постоянных дач небольших доз щитовидной железы может повыситься носкость старых кур[3]. С другой стороны, большие дозы повреждают половые железы молодых и взрослых животных[4]. Яичники кур дегенерируют так, что в течение 1—12 месяцев прекращается кладка яиц. Семенники петухов запустевают. Еще не выяснено, в какой мере гормон щитовидной железы непосредственно влияет на половые железы и в какой мере их дегенерация зависит от общих явлений, связанных с наводнением организма продуктами щитовидной железы.

Длительное кормление щитовидной железой сильнее влияет и скорее приводит к смерти децеребрированных голубей, чем нормальных[5].

Кроме описанных влияний подвоз щитовидной железы действует также на оперение. После впрыскиваний вытяжек из щитовидной железы пух у птенцов появляется раньше—уже через 10—12 дней после впрыскивания. Окончательное оперение также происходит раньше[6].

Кормление щитовидной железой вызывает у петухов и фазанов появление оперения женского типа. После кастрации это превращение не наблюдается[7]. Гормон щитовидной железы ускоряет рост перьев, появившихся после линяния; ускоряется также регенерация выщипанных перьев[8]. Согласно Куну гормон щитовидной железы дает перьевым сосочкам непосредственный импульс к образованию новых перьев. Однако лишь при особых условиях, например после периода В-авитаминоза, подвоз гормона щитовидной железы может вызвать образование нового пера до окончания оформления уже растущего.

---

[1] Pighini B., по Ber. Physiol., 38, 719, 1927.

[2] Cole L. J. u. Hutt F. B., Poultry Science, 7, 60, 1928.

[3] Crew F. A. E., Proc. roy. Soc. Edinburgh, 45, 252, 1925; Zawadowsky B. и сотр., Arch. Entw. mechan., 113, 419, 1928.

[4] Vermeulen H. A., Arch. neerl. Physiol., 13, 603, 1928; Zawadowsky B. M. и сотр., Arch. Entw. mechan., 113, 419, 1928.

[5] Popow e Kudrjawzew, Jedlowsky P., Arch. del. Istit. Biochem. ital., 4, 9, 1932.

[6] Willer B. H., Amer. J. Anat., 33, 67, 1924; Torrey H. B. a. Horning B., Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole, 49, 275, 1925; Krizenecky J., Arch. Entw. mechan., 107, 583, 1926; он же a. Nevalonnyj M., там же, 112, 594, 1927; Champy Ch. a. Morita J., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 1116, 1928.

[7] Torrey H. B. a. Horning B., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 19, 275, 1921; Hutt F. B., J. of exper. Biol., 7, 1, 1930; см. также Zawadowsky M. M., Endocrinol., 5, 353, 1929; он же и Belkin L. J., Trans. Lab. exp. Biol. Zoopark, Moscow, 5, 140, 1929; Larionov W. Th. и Dimitriewa E. W., Arch. Geflkde., 5, 102, 1931.

[8] Cole L. J. u. Reid D. H., J. agricult. Res., 29, 285, 1924; Zawadowsky B. M. и сотр., Arch. Entw. mechan., 113, 323 и 582, 1928; Kuhn O., Züchtungskde, 4, 521, 1929; Schwarz E., Arch. Entw. mechan., 123, 1, 1930; Larionov W. Th., Kuzmina N., Biol. Zbl., 51, 81, 1931; Larionov W. Th., Arch. Entw. mechan., 124, 54,

По Завадовскому и др.[1] после однократной дачи курам и другим птицам больших количеств щитовидной железы (3—5—10 г и более сухого порошка курам; 2 г голубям) или при повторной даче меньших доз (0,5—1,0 ежедневно курице, 0,015—0,1 г голубям) через 2 недели наступает линяние. Последовательность смены перьев соответствует у голубей нормальному линянию[2]. Потерянные перья возмещаются в течение ближайших недель новыми; однако у кур и некоторых других видов птиц они лишены пигмента. Впрыскивание нескольких миллиграммов тироксина действует так же, как кормление щитовидной железой.

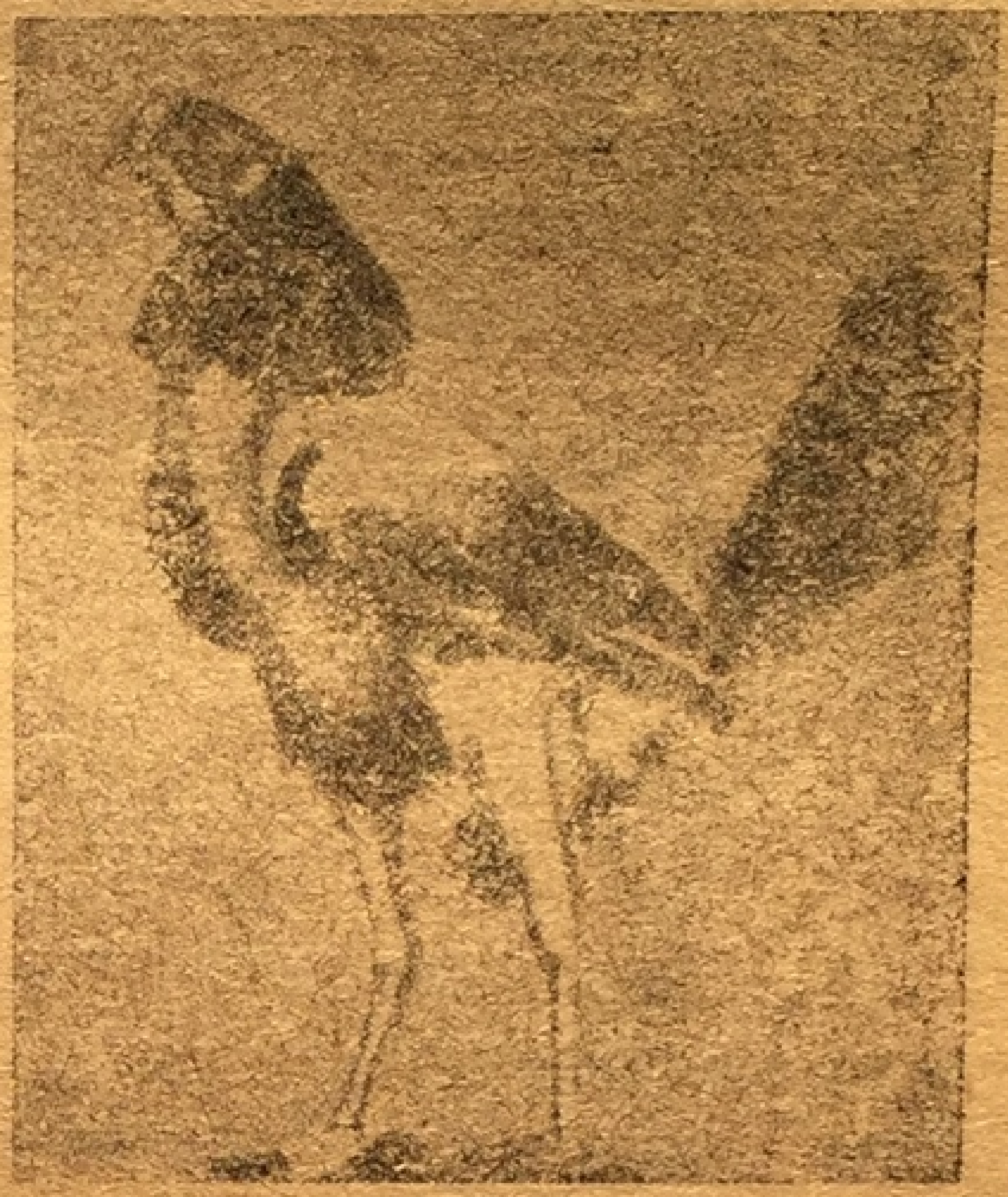


Рис. 16. Курица. Влияние подвоза щитовидной железы на оперение. Однократная дача 20 г сухой железы (Б. М. Завадовский).

После искусственного линяния вследствие подвоза щитовидной железы новая смена оперения вследствие вторичного подвоза вызывается с большим трудом. Так например через 33 дня после линяния на голубей не действовала доза в 3—4$^1/_2$ г порошка щитовидной железы, которая нормально вызывала резкую потерю оперения; через 55 дней выпадение перьев после дозы такой же величины было

---

1931; Kuhn O., Arch. Entw. mechan., 127, 456, 1932; Larionov W. Th. и сотр., Endocrinol., 12, 416, 1933.

[1] Parhon C. I. u. Parhon C., C. r. Soc. Biol., Paris, 89, 683, 1923; Giacomini E., Rep. Second Worlds Poultry Congress, 45, 1924; Torrey H. B., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 23, 536, 1926; Podhradsky J., Arch. Entw. mechan., 107, 407, 1926; Torrey a. Horning; Zawadowsky B. M., Endocrinology, 9, 125 и 232, 1925; он же, Arch. Entw. mechan., 107, 329, 1926; он же и Rochlin M., Arch. Entw. mechan., 109, 188, 1927; он же и Titajev A. A., Arch. Entw. mechan., 113, 582, 1928; Zawadowsky M. M., Endocrinol., 5, 353, 1929; Krizenecky J., Zschr. wiss. Biol., 107, 583, 1926; он же, Zschr. vergl., 594, 1927; Nevalonny M., C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 1745, 1927; Martin J. H., Biol. Bull., 56, 375, 1929; Sainton P. e Simonnet H., Ann. de Dermat., 1, 1257, 1930; они же, C. R. Soc. Biol., Paris, 106, 344, 1931; Hutt, Kuhn Larionov W. Th. и сотр., Biol. Zbl., 51, 81, 593, 1931; они же, Zschr. vergl. Physiol., 15, 412, 1931; Woitkewitsch A. A. u. Nowikow B. G., Biol. Zbl., 53, 67, 1933.

[2] Kuhn, Larionov W. Th. u. Kusmina N., Biol. Zbl., 51, 593, 1931.

гораздо меньше, чем после первого кормления щитовидной железой[1]. Плотоядные птицы повидимому особенно устойчивы в отношении линяния после воздействия щитовидной железой[2].

У различных видов кур после пересадки или кормления щитовидной железой, а также после впрыскивания тироксина, особенно в спинных, грудных и шейных перьях, в увеличенном количестве[3] откладывается черный пигмент. По Завадовскому это увеличение пигмента вызывается малыми дозами гормона, под влиянием же больших наступает депигментация. Однократным впрыскиванием тироксина или тиреоглобулина удалось вызвать у леггорна-каплуна отложение черного пигмента в базальной части регенерировавших спинных перьев, которое задержалось на несколько дней[4]. Условия изменения пигмента и природа пигментации еще не выяснены. В особенности необходимо еще исследовать связь с функцией половых желез.

## Г. МЛЕКОПИТАЮЩИЕ

### а) Влияние на рост и развитие органов

**1. Удаление щитовидной железы.** Различными исследователями отмечена разная степень задержки роста молодых животных после удаления щитовидной железы. Повидимому во многих случаях оставалась добавочная ткань щитовидной железы, которая после компенсаторной гипертрофии противодействовала тормозящему влиянию тиреоидектомии на рост и развитие. Во многих опытах[5] (особенно Гофмейстера, Глея, Гаусгальтера и Жанделиза, Базингера, Линделя и Симсона, Бидля) над кроликами, баранами, козами, свиньями, собаками, кошками удаление щитовидной железы вскоре после рождения вызывало исключительно резкую задержку роста скелета. По окончании периода роста оперированные животные часто весили в 2 раза меньше контрольных того же помета. Ежемесячный прирост веса равняется тогда лишь 0,1 нормы (рис. 17). Табл. 15 дает некоторое представление о значительности задержки роста.

---

[1] Woitkewitsch A. A., Biol. Zbl., 53, 115, 1933.

[2] Zawadowsky u. Rochlin, Bralis A., Acta zool. (Stock.), 11, 263, 1930; Larionov W. Th. u. Kuzmina N., Biol. Zbl., 51, 81, 1931.

[3] Crew F. A. E. a. Huxley J. S., Vet. J., 79, 343, 1923; Cole L. J. a. Reid D. H., J. agricult. Res., 29, 285, 1924; Zawadowsky M. M. u. Belin, Martin, Schwarz E., Arch. Entw. mechan., 123, 1, 1930 (лит.); Juhn M. a. Barnes B. O., Amer. J. Physiol., 98, 463, 1931; Zawadowsky B., Endocrinol., 10, 23, 1932.

[4] Juhn u. Barnes.

[5] Horsley V., Internat. Beitr. wiss. Med. Festschr. Virchow, 1, 369, 1891 (обезьяна); Hofmeister F., Fortschr. Med., 10, 121, 1892 (кролик); Moussu M. G., C. r. Soc. Biol., Paris, 44, 271, 1892 (лошадь, коза, свинья); он же, C. r. Soc. Biol., Paris, 44, 972, 1892 (кролик, коза, свинья); Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 44, 666, 1892 (кролик); он же, C. r. Soc. Biol., Paris, 46, 453, 1894 (коза); v. Eiselsberg A., Arch. klin. Chir., 49, 207, 1895 (коза, свинья); Steinlein M., Arch. klin. Chir., 60, 247, 1899 (кролик); Haushalter P. e Jeandelize P., C. r. Soc. Biol., Paris, 54, 597, 600, 1902 (овца, кролик, кошка); Lanz O., Arch. klin. Chir., 74, 882, 1904 (коза, собака); Hagenbach E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 18, 329, 1908 (кошка); Massagilia A., Arch. ital. de Biol., Pisa, 49, 343, 1908 (собака); Pick E. P. u. Pinales F., Z. exper. Path. u. Ther., 7, 518, 1910 (коза); Kranz P., Dtsch. Mschr. Zahnheilk., 30, 1912 (кролик, свинья); Sonne C., Zschr. klin. Med., 80, 229, 1914 (коза, лошадь); Simpson S., Quart. J. exper. Physiol., 14, 161, 185, 199, 1914 и 1923, доп. 218 (овца); Basinger H. R.,

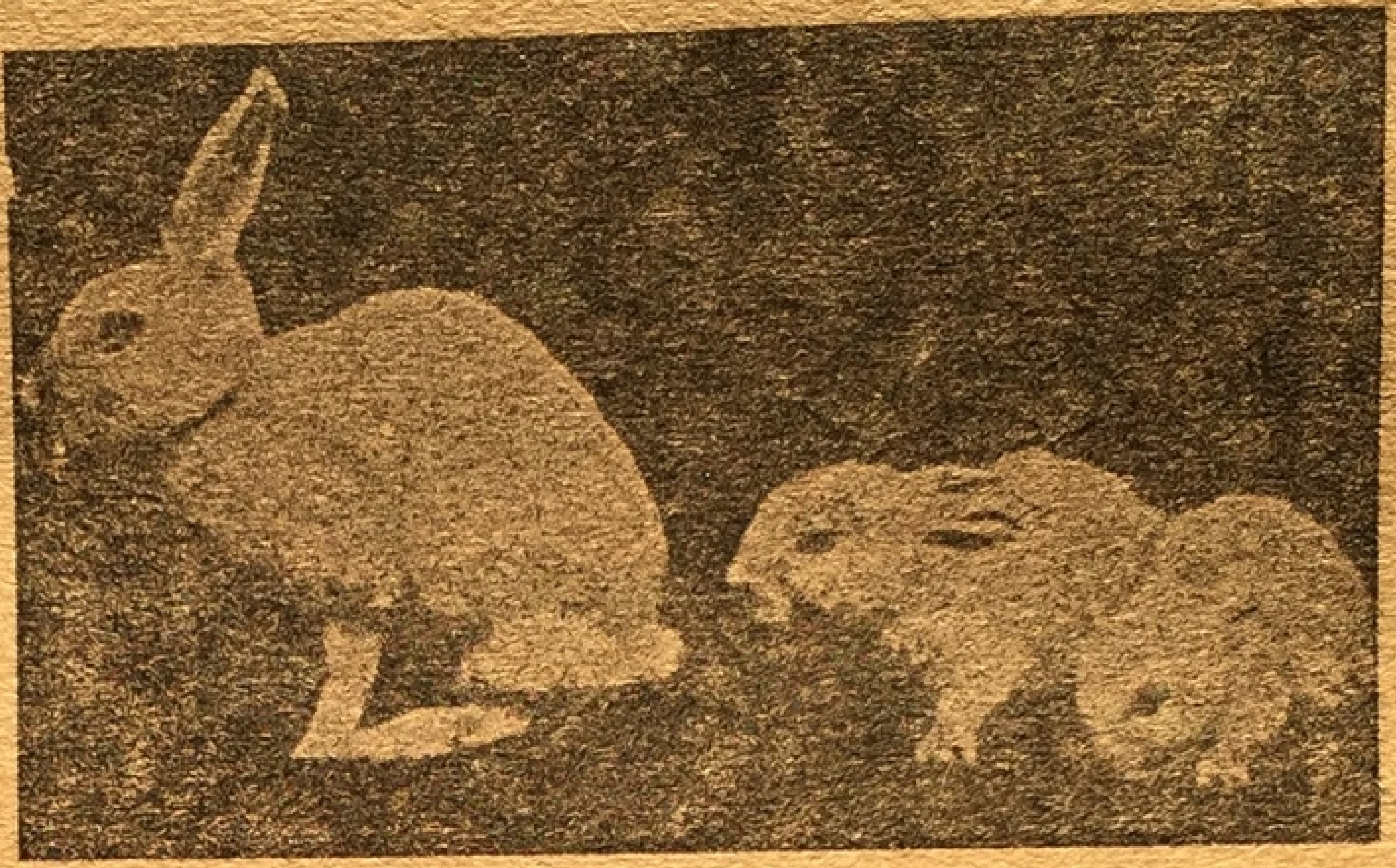


Рис. 17. Кролики. Тиреоидектомия. Нормальное животное и 2 кретина того же помета. Возраст — 12 недель. Вес контрольного животного 1 630 г; вес кретинов 840 и 760 г (Базингер).

Развитие скелета[1] тормозится вследствие резкой задержки эндохондрального развития костей и образования кости в эпифизарных хрящах. С другой стороны, поднадкостичное образование кости почти не нарушается. Изменения особенно выражены на длинных трубчатых костях, которые приобретают неуклюжую форму. Изменения в эпифизах напоминают рахит (Chondrodystrophia thyreopriva по Гофмейстеру). В противопо-

---

Arch. int. Med., 17, 260, 1916 (кролик); **Biedl** A., Inn. Sekr., 3 Aufl., 1, 185, 1916 (собака, кошка); **Palmer** C. C., Amer. J. Physiol., 42, 572, 1917 (свинья); **Isenschmid** R., Frankf. Z. Path., 21, 321, 1918 (кошка); **Houssay** B. A. e **Hug** H., C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 1242, 1920 (лошадь); **Hug** H., C. r. Soc. Biol., Paris, 85, 953, 1921; **Dott** N. M., Quart. J. exper. Physiol., 13, 241, 1923 (собака); **Hammett** F. S., Amer. J. Physiol., 70, 259, 1924 (крысы); **он же**, Amer. J. Physiol., 76, 69, 1926 (крысы); **он же**, Endocrinology, 10, 29, 1926 (крысы); **он же**, Endocrinology, 5, 81, 1929 (крысы); **Lidell** H. S. a. **Simpson** S., Amer. J. Physiol., 72, 56, 1925 (овца, коза); **Caylor** H. C. a. **Schlotthauer** C. F., Amer. J. Physiol., 79, 141, 1926; 89, 596, 1929 (свинья); **Smith** Ph. E. и сотр., Amer. J. Path., 3, 669, 1927 (крысы); **Dye** J. A. a. **Maughan** G. H., Amer. J. Anat., 44, 331, 1929 (собаки); **Marston** H. R. a. **Peirce** A. W., Austral J. exper. Biol. a. med. Sci., 10, 203, 1932 (овца); **May** R. M., Ann. de Physiol., 8, 336, 1932 (крысы) и др.

[1] v. **Eiselsberg**; **Biedle**; **Hofmeister**; **он же** и **Hagenbach** E., Beitr. klin. Chir., 11, 441, 1894; **Steinlein**, **Dieterle** Th., Virchows Arch., 184, 56, 1906; **Stoccada** F., Beitr. path. Anat., 61, 450, 1916; **Basinger**, **Goldberg** S. A., Quart. J. exper. Physiol,. 17, 15, 1917; **он же** и, **Simpson** S., Proc. Soc. exper. Biol. a, Med., 23, 132, 1925; **Hammett** F. S., J. exper. Zool., 47, 95, 1927, 39, 465, 1924; **Dott**, **Kunde** M. M. a. **Carlson** A. J., Amer. J. Physiol., 82, 630, 1927, **Kunde** M. M. a. **Williams** L. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 631, 1927; Amer. J. Physiol., 83, 245, 1927; **Dye** a. **Maughan** и др.

ложность Гофмейстеру, который полагает, что изменения преимущественно сосредоточены в хрящевом веществе, Дитерле и Стокада, экспериментировавшие с котятами и крольчатами, считают, что в первую очередь повреждается костеобразующая ткань.

*Таблица 15*

| Исследователь | Вид животного | Возраст во время операции | Вес тела | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | в возрасте | оперирован. животное кг | контрольное животное кг |
| Эйзельсберг . . | Баран | 7 дней | 7 месяцев | 10 и 14 | 35 |
| » . . | Коза | 3 недели | Почти 5 месяцев | 95 и 10 | 20* |
| » . . | Свинья | 4 недели | 10 месяцев | 36 | 50 |
| Гаусгальтер и Жанделиз . . . | Баран | 7 дней | Около 1 года | 18,4 | $34^{1}/_{2}$* |
| Гаусгальтер и Жанделиз . . . | Кролик | 6 дней | 2 месяца 3 дня | 0,76 | 1,39* |
| Гаусгальтер и Жанделиз . . . | Кошка | 6 недель | Около 10 недель | 0,65 | 0,88* |
| | | | Около 12 недель | 0,85 | 1,17 |
| | | | Около 20 недель | 0,99 | 2,36 |
| Линдель и Симсон | Баран | 6 недель | 3 лет 5 месяцев | В среднем 35,5 | В среднем $80^{1}/_{2}$* |
| Линдель и Симсон | » | 3 месяцев | 2 лет 5 месяцев | 34,5 | 66,0* |
| Линдель и Симсон | Коза | 20 дней | 1 года 7 месяцев | В среднем 15,0 | В среднем $38^{1}/_{2}$* |
| Хуг . . . . . . | Теленок | 2 и 3 месяцев | 15 месяцев | 228—305 | В среднем 280 |
| Муссю . . . . . | Кролик | 3 месяцев | Около 7 месяцев | 0,85 | 1,6 и 1,9 |
| Смис и сотрудники . . . . . . | Крыса | 6 недель | 17 недель | 0,13 и 0,17 | 0,224 |

* Двое и более животных одного помета.

Кости хрупки. У тиреоидектомированных животных переломы медленно заживают[1]. Как образование кости, так и позднейшее рассасывание ее затруднено. Костная мозоль невелика и бедна костной тканью. (В последнее время Огава[2] высказал мнение, что это зависит от одновременного удаления околощитовидных желез; весьма сомнительно, прав ли он.) Череп тиреоидектомированных животных меньше, круглее, основание носа втянуто, лобная кость выпукла. Таз сохраняет юношескую форму. Позвоночник остается более коротким.

---

[1] Steinlein M., Arch. klin. Chir., 60, 247, 1899; Bayon по Kranz P., Dtsch. Mschr. Zahnheilk., 30, 1, 1912. Дальнейш. лит. у Bircher E., Arch. klin. Chir., 91, 554, 1910; Furukawa T., Jap. J. med. Sci., Trans., IV, Pharmacol., 4, 60, 1930.

[2] Ogawa Sh., Arch. f. exper. Path., 109, 83, 1925. (Лит.).

Крольчата тиреоидектомированных кроликов малы несмотря на удлиненную беременность. Окостенение скелета задерживается [1]. Зубы тиреоидектомированных животных малы и хрупки [2]. Смена зубов и регенерация после резекции запаздывают. Эмаль и дентин в регенерированных зубах отличаются ненормальной структурой. Типичная для гипотиреоза у человека микседема кожи очень часто отсутствует у тиреоидектомированных млекопитающих [3]. Однако в некоторых опытах, при которых животные подвергались длительному наблюдению, у них появлялось утолщение кожи, несомненно сравнимое с микседемой человека. Резче всего оно выступало на затылке и морде [4]. У тиреоидектомированных свиней появление микседемы ускоряется обилием белков в пище [5].

Вследствие грубого набухания слизистой дыхательных путей у тиреоидектомированных животных голос может становиться хриплым [6].

Кожа тиреоидектомированных животных склонна к заболеваниям. У атиреотических морских свинок рубцевание ран замедлено [7]. У тиреоидектомированных коз задерживается рогообразование [8].

Шерсть [9] тиреоидектомированных млекопитающих груба и взлохмачена; волосы часто длиннее нормы, они хрупки и легко выдергиваются. Удаленные волосы плохо восстанавливаются. Количество шерсти тиреоидектомированных овец гораздо ниже, чем соответствовало бы их пониженному весу[1]. Молодые тиреоидектомированные кролики рождаются безволосыми[2].

---

[1] Ukita T., Acta Scholae med., Kioto, 3, 287, 1919.

[2] Kranz P., Dtsch. Mschr. Zahnheilk., 30, 1, 1912; Houssay B. A., Hug H., C. r. Soc Biol., Paris, 83, 1242, 1920; Ikuta N., Acta medicin., Keijo, 11, 35, 1928; Biedl A., Inn. Sekr. 3 Aufl., 1, 187, 1916.

[3] См. напр. Vincent S. u. Jolly W. A., J. of Physiol., 32, 65, 1905; 34, 295, 1906; Blumreich L. a. Jacoby M., Arch. f. Physiol., 64, 1, 1896.

[4] Hofmeister, Basinger, Murray G. R., Brit. med. J., 25, 204, 1896; Picka, Pineles, Goldberg, Moussu M. G., C. r. Soc. Biol., Paris, 44, 271, 1892; Caylor a. Schlotthauer; Kranz, Massaglia, Edmunds W. E., J. of Path., 3, 492, 1896; Haushalter a. Jeandelize; Sonne; Simpson; Schlagenhaufer I. u. Wagner J., v. Jauregg, Beitr. z. Ätiol. u. Path. d. endem., Kretinismus, 1910.

[5] Caylor u. Schlotthauer.

[6] Pick u. Pineles; Haushalter u. Jeandelize.

[7] Natale L., dil. Midana A., Policlinico sec. chir., 38, 1, 1931.

[8] v. Eiselsberg; Simpson.

[9] Gley; Horsley; v. Eiselsberg; Lanz; Pick a. Pineles; Caylor a. Schlotthauer; Murray; Hofmeister; Steinlein; Dott; Sonne; Furuya K., Biochem. Zschr., 147, 425, 1924; Chang C. H., Amer. J. Physiol., 77, 562, 1926.

Поперечнополосатая мускулатура[3] особенно у тиреоидектомированных коз, овец и кроликов претерпевает дегенеративные изменения. Вследствие мышечной слабости голова висит, брюшные мышцы вялы, постепенно образуется лягушачий живот, грыжи и выпадение прямой кишки. Животные боятся движений. Наконец иногда может образоваться такая слабость мышц конечности, что животные едва стоят на ногах (cachexia strumipriva).

Во многих паренхиматозных органах, особенно в почках, обнаруживаются дегенеративные изменения[4] (в отделе XVI будет сказано об изменениях в эндокринных органах).

В сердечной мышце[5] отмечаются дегенеративные изменения[5]. В артериях часто отмечают атероматозный процесс, особенно выраженный после кормления холестерином[6].

Образование центральной нервной системы менее заторможено, чем рост тела[7]. В головном и спинном мозгу были найдены гистологические дегенеративные изменения[8]. Де- и регенерация перерезанных периферических мякотных нервов[9] у тиреоидектомированных животных чрезвычайно замедлены. Желудок, кишечник, печень и почки развиваются относительно хорошо. Пищеварительный канал переполнен[10].

Только через 4—5 недель после экстирпации щитовидной железы у 2—3-недельных кроликов заметно начинает уменьшаться количество эритроцитов[11]. В течение 4—6 месяцев количество красных кровяных шариков падает до половины нормы. При этом количество гемоглобина уменьшается меньше, чем количество эритроцитов. И у взрослых животных[12] после тиреоидектомии в большинстве случаев уменьшается количество эритроцитов. Часто потеря равняется меньше четверти нормы. Резистентность эритроцитов повышена при гипотонии окружающей жидкости[1]. В костном мозгу наряду с нормальными участками имеются более или менее распространенные области, богатые жиром и содержащие мало кровообразующих клеток. Малокровие тиреоидектомированных животных носит апластический характер: это ясно из того, что регенерация эритроцитов[2] после кровопускания, подвоза синильной кислоты или кровяных ядов (например фенилгидразина) или после впрыскивания сыворотки малокровным протекает более вяло, чем у нормальных животных.

---

[1] Lidell H. S. a. Simpson E. W., Amer. J. Physiol., 72, 56, 1925. См. также Marston a. Peirce.

[2] Ukita.

[3] Hofmeister; Gley; Pick a. Pineles; v. Eiselsberg; Lidell H. S., Quart. J. exper. Physiol., 13, 191, 1924; он же и Simpson E. W., Anat. Rec., 27, 218, 1924; Amer. J. Physiol., 70, 63, 1925; Goldberg S. A., Quart. J. exper. Physiol., 17, 15, 1927; Basinger; Lee M. O. и van Buskirk E. F., Amer. J. Physiol., 84, 321, 1928; Haushalter и Jeandelize.

[4] Bensen W., Virchows Arch., 170, 229, 1902 (лит.); Tatum A.T., J. exper. Med., 17, 636, 1913.

[5] Goldberg u. Simpson.

[6] v. Eiselsberg; Pick u. Pineles; Goldberg u. Simpson; Bodansky A. и сотр., Proc. Soc. exp. Biol. Med., 20, 195, 1923; Shapiro S., J. of exper. Med., 45, 595, 1927.

[7] Hammett F. S., по Ber. Physiol., 41, 171, 1926.

[8] Isenschmid R., Frankf. Zschr. Path., 21, 321, 1918.

[9] Walter F. K., Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 38, 1, 1910; Neurol Z., 4, 67, 1910; Marinesco G. e Minea J., C. r. Soc. Biol., Paris, 68, 188, 1910; Minea I. e Radovici A., там же, 72, 840, 1912.

[10] Hofmeister; Leonardt M., Virchows Arch., 149, 341, 1897.

[11] Kunde M. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 99, 469, 1932.

[12] Dubois M., Biochem. Zschr., 82,, 141, 1917; Hari P.. Pfl. Arch., 176, 12, 1919 (лит.); Wadi W., Arch. f. exper. Path., 129, 1, 1928;

Данные о влиянии тиреоидектомии на число белых кровяных телец разнородны. У кроликов было установлено резкое уменьшение, в большинстве же случаев не было найдено определенных изменений[3]. Отмечается относительный лимфоцитоз. Недостаток кислорода, впрыскивание нуклеинокислого натрия или фенолгидразина вызывают у тиреоидектомированных животных меньший лейкоцитоз, чем у контрольных. И при исследовании костного мозга[4], в котором встречается меньше нормальных миелоцитов, можно установить, что он слабее реагирует на нуклеиновую кислоту и фенилгидразин, чем костный мозг контрольных животных. Фагоцитоз лейкоцитов уменьшен[5].

Альбертони[6] установил, что у собак с удаленной щитовидной и околощитовидными железами резко уменьшено количество циркулирующей крови. То же наблюдается у микседематозных. У тиреоидектомированных животных отсутствует опустошение кровяного депо селезенки, которое можно наблюдать у нормальных животных после работы[7].

---

Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 76, 225, 1926; Reckzeh P., Dtsch. med. Wschr., 1396, 1913; Esser, Dtsch. Arch. klin. Med., 89, 576, 1907. Дальнейш. лит. у Wegelin C.; Henke F.; Lubarsch, Handbuch d. speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie, Bd. 8, 1, Berlin, 1926; Thaddea S., Arch. f. exper. Path., 166, 276, 1932.

[1] См. у Bruckner J. e Jonesco V., C. r. Soc. Biol., Paris, 64, 1124, 1908.

[2] Furuya K., Biochem. Zschr., 147, 410, 1924; Neuschloss S., Pfl. Arch., 161, 492, 1915; Dubois; Mansfeld G. u. Orban V., Pfl. Arch., 97, 285, 1923; Nakao H., Biochem. Zschr., 166, 337, 1925; Kentzler G. u. Kallos P., по Ber. Physiol., 35, 121, 1926; Thaddea, см. с другой стороны: Wislicki L. u. Gerendasi G., Zschr. exper. Med., 67, 76, 1929.

[3] Messerli H., Biochem. Zschr., 97, 40, 1919; Esser; Nakao H., Biochem. Zschr., 163, 161, 1925; 166, 350, 1925; Wadi; Furuya; Lampe A. E., Dtsch. med. Wschr., 1127, 1912.

[4] Nakao; Messerli; Esser; Thaddea (лит.).

[5] Malvoz E., C. r. Soc. Biol., Paris, 65, 69, 1908; Marbe S., там же, 69, 335, 1910; Furuya K., Biochem. Zschr., 147, 410, 1924; Masuno J., Biochem. Zschr., 152, 302, 1924; Abe Y., там же, 157, 103, 1925; 166, 295, 1925.

[6] Albertoni P., Arch. intern. Physiol., 11, 29, 1911—1912.

[7] Zondek H.. Dtsch. med. Wschr., 344, 385, 1930; Wislicki L., Zschr. exper. Med., 71, 696, 1930; см. также стр. 47.

После удаления щитовидной железы у морских свинок поверхностное натяжение кровяной плазмы было выше, чем у нормальных животных[1]. Вязкость крови повидимому увеличивается после тиреоидектомии[2]. Кровяная плазма тиреоидектомированных кроликов гораздо слабее активирует рост культивируемых фибробластов, чем плазма нормальных животных[3].

Сопротивляемость молоди тиреоидектомированных крыс, морских свинок и кроликов понижена[4], ранняя смертность велика; количество новорожденных самцов повидимому повышено, так как мужские эмбрионы лучше переносят вредности внутриутробной жизни.

**2. Подвоз щитовидной железы.** Несмотря на многочисленные указания на возможность устранения вышеуказанных расстройств тиреоидектомированных животных кормлением щитовидной железой или впрыскиванием вытяжек железы или растворов тироксина[5], неизвестно, в какой мере устраняются расстройства и сколько нужно железы для восстановления нормального роста. По Базангеру у тиреоидектомированного кролика после кормления железой отмечался почти нормальный рост и исчезли также прочие явления гипотиреоза. Мышечная сила и подвижность восстановились. В одном из опытов Тренделенбурга и Фогта (рис. 19) у тиреоидектомированного кролика отмечалась резкая потеря веса при ежедневном подкожном введении 0,5 мг тироксина, при ежедневном же впрыскивании 0,05—0,1 мг тироксина животное прибавляло в весе.

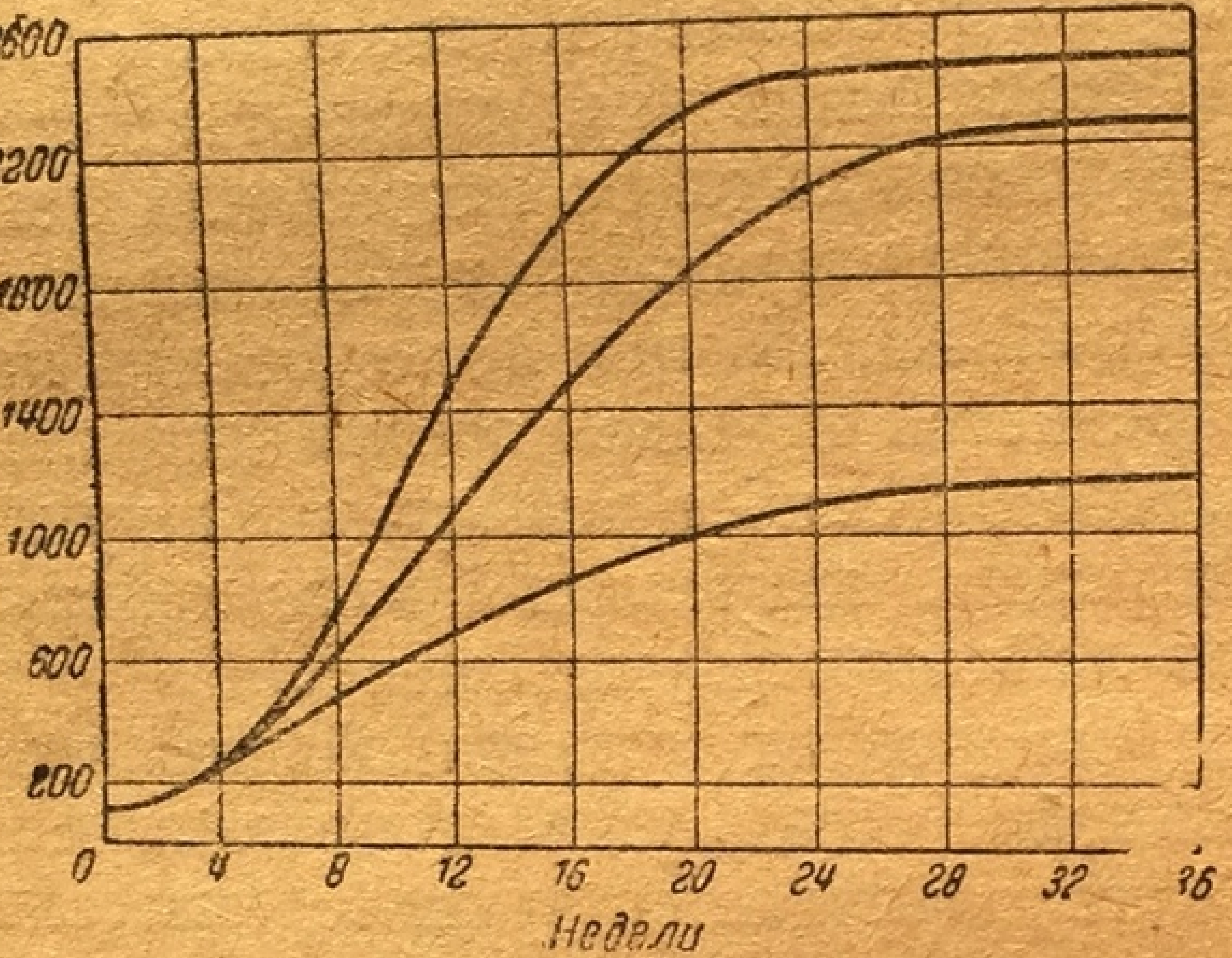


Рис. 18. Кролик. Последствия тиреоидектомии и влияние подвоза железы на рост. Вверху: кривая роста (средние данные) четырех нормальных животных. Внизу: кривая роста пяти тиреоидектомированных животных. Середина: кривая роста восьми тиреоидектомированных кроликов, кормленных щитовидной железой (по Базингеру),

Соответственно этому ежедневный парентеральный подвоз от 0,01 до 0,03 мг тироксина на 1 кг веса необходим для того,

---

[1] Wilhelmj C. M. a. Fleischer M. S., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 478, 1925.

[2] Wilhelmj e. Fleischer; Rossignoli J. J. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 450, 1933.

[3] Uchida S., Biochem. Zschr., 163, 75, 1925.

[4] Hammett Fr. S., J. metabol. Res., 2, 417, 1922 (лит.); Parhon C. I.; Marza V., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 323, 1924.

[5] Напр. Basinger H. R., Arch. int. Med., 17, 260, 1916; Ludell H. S. a. Simpson E. D., Amer. J. Physiol., 72, 56, 63, 1925.

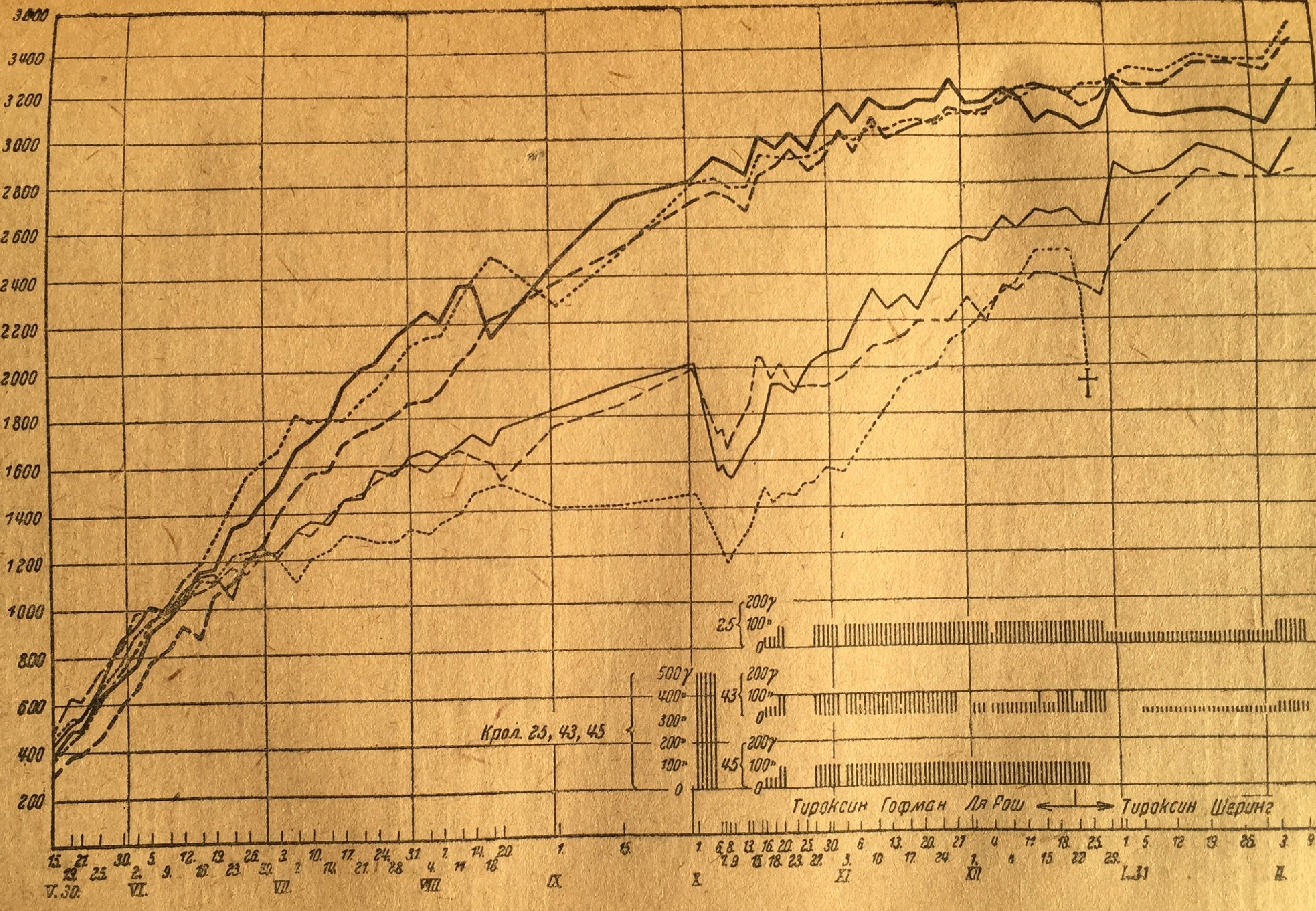


Рис. 19. Влияние тироксина на рост ариреотичных кроликов. Шесть животных одного помета: 5 самцов, 1 самка (45). Тиреоидектомия 15.V.1930 в возрасте 30 дней у животных 25(—), 43 (————) и 45 (........). Начало лечения тироксином 1.X. 1930 (животное 45 погибло 25.XII от инфекции). Анатомическое и тщательное гистологическое исследование после смерти или в конце опыта показало: у 25 отсутствие ткани щитовидной железы; у 43 макроскопически ничего, микроскопически фрагмент железы из 3 фоликулов; у 45 макроскопически ничего, микроскопически 2 остатка железы по 1 мм в диаметре (ордината—вес тела в граммах) (Тренделенбург и Фогт).

чтобы у тиреоидектомированного кролика устранить или предупредить расстройство роста. У баранов и коз для той же цели повидимому необходимо ежедневно 1—2 г свежей щитовидной железы внутрь или 0,1—1,0 мг тироксина под кожу. По Смиту и его сотрудникам[1] кривая роста тиреоидектомированных крыс приближается к нормальной кривой, если им ежедневно впрыскивать внутрибрюшинно вытяжку из 0,013 г свежей щитовидной железы на 100 г веса (рис. 20).

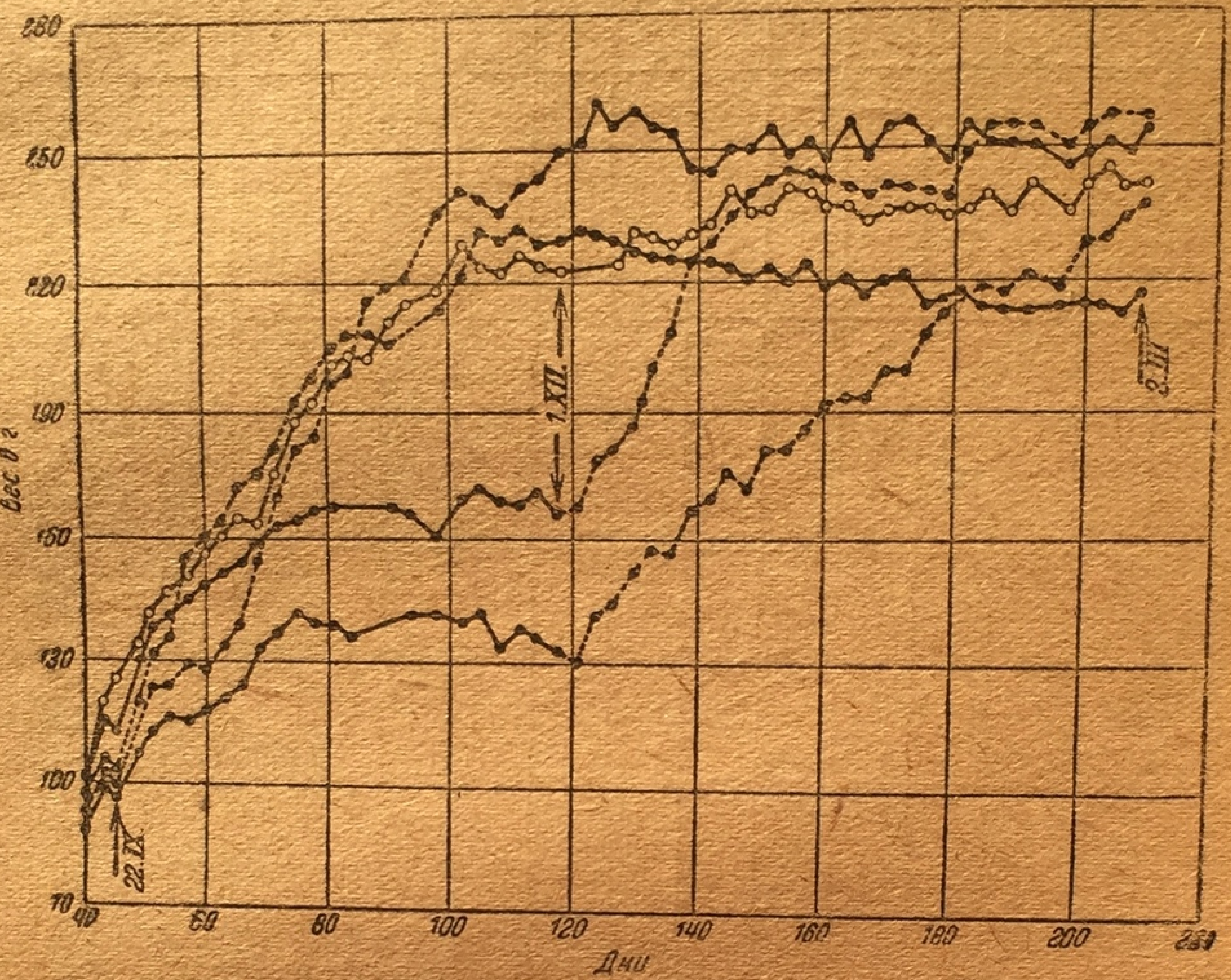


Рис. 20. Крысы. Рост. Кривые веса тела после тиреоидектомии, а также после экстирпации железы с продолжающимися впрыскиваниями вытяжек. 5 животных одного помета. Одно контрольное животное (-о-о-о); четыре тиреоидектомированных. Двоим животным впрыскивания производили вскоре после операции с 22.IV по 1.XII; двум другим впрыскивали с 1.XII по 2.III. Тиреоидектомия без лечения —·—·; тиреоидектомия с последующим лечением экстрактным железом——·——·——· (Смит, Гринвуд и Фостер).

Рост молодых нормальных животных не ускоряется или ускоряется незначительно небольшими дозами щитовидной железы[2]. Систематические исследования о максимально возможном ускорении роста скелета еще отсутствуют. Большие количества щитовидной железы[1] тормозят рост скелета, так как эпифизарные линии костей скорее закрываются, а хрящи преждевременно исчезают. Преждевременное окостенение может быть доказано и на телах позвонков.

---

[1] Smith Ph. E. и сотр., Amer. J. Path., 3, 669, 1927; Richter C. P., Endocrinology, 17, 73, 1933.

[2] Moussu B. G., C. r. Soc. Biol., Paris, 51, 242, 1899 (собака); Schäfer E. A., Quart. J. exper. Physiol., 5, 203, 1912 (крысы); Hoskins E. R., J. of exper. Zool., 21, 295, 1916; Smith и сотр., Matsumoto S., Jap. J. med. Sci., Pharmacol., 2, 117, 1928 (крысы).

Заживление костных переломов у тиреоидектомированных животных протекает быстрее при подвозе щитовидной железы. Это менее выражено у нормальных животных[2].

При развитии микседемы в периоде роста дача щитовидной железы[3] или впрыскивание тироксина[4] ускоряют рост скелета и у человека: так например Гофмейстер, назначив четырехлетнему кретину лечение щитовидной железой, уже в течение 4 месяцев добился значительного удлинения тела (с 74 до 78 см) при полном исчезновении симптомов микседемы (рис. 21). При врожденном кретинизме также часто удается доказать ускорение роста, однако при этой форме гипотиреоза повидимому полностью исправить нарушение роста[5] невозможно.

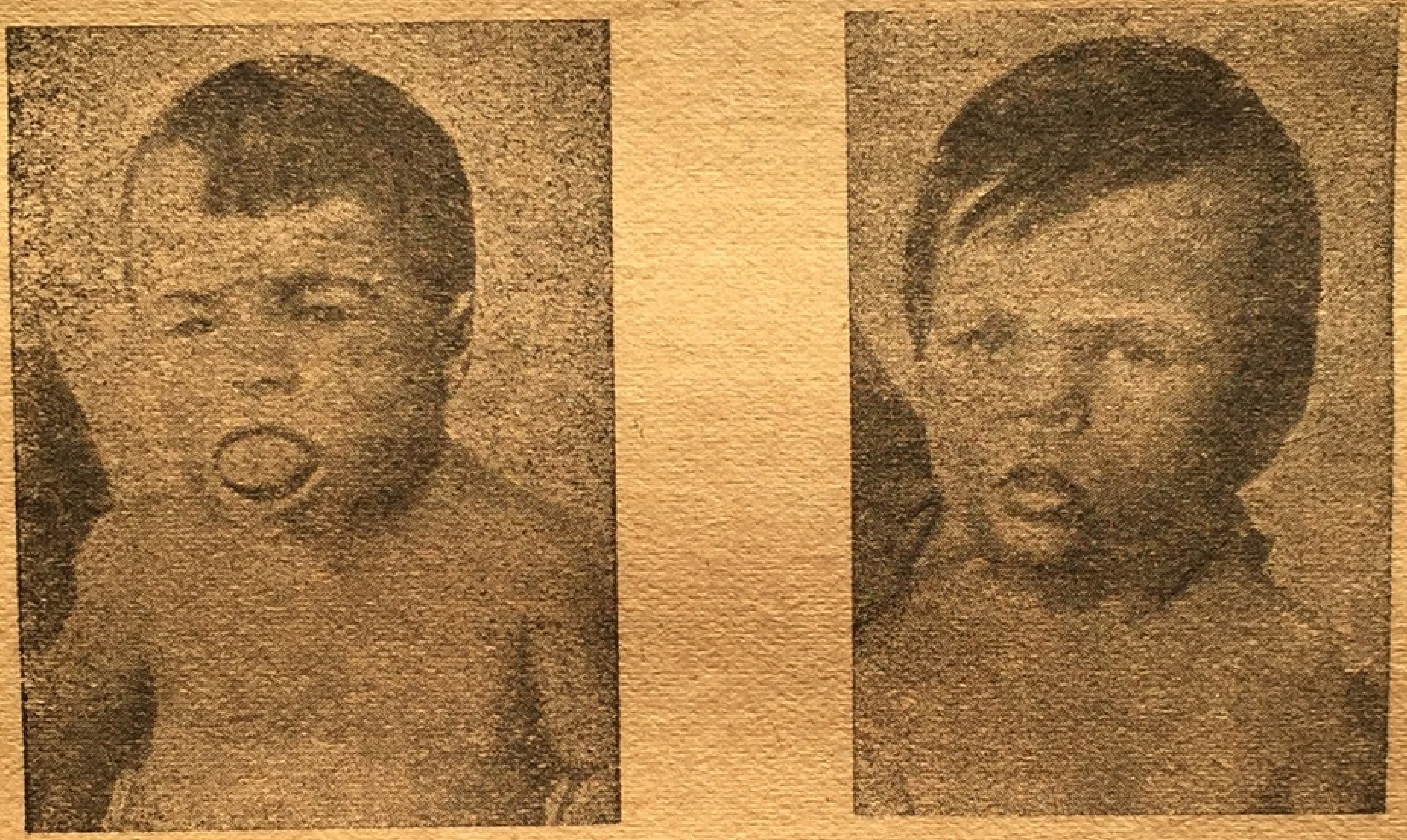


Рис. 21. Кретин. Девочка 4 лет. Результат лечения щитовидной железой. Слева 3.IV; справа 15.VII после подвоза железы, начиная с 1.IV (Гофмейстер).

Многие авторы сообщают о торможении роста при даче щитовидной железы, однако обычно здесь имеют в виду лишь замедленный прирост веса. В большинстве случаев это зависит не от замедления развития скелета, а от исхудания вследствие повышенного обмена.

---

[1] Bircher E., Arch. klin. Chir., 91, 554, 1910.

[2] Bayon, Veillon по Bircher; Furukawa. См. с другой стороны Ogawa Sh., Arch. f. exper. Path., 109, 83, 1925.

[3] См. напр. Hofmeister F., Fortschr. Röntgenstr., 1, 4, 1897; Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 52, 201, 1904.

[4] См. у Kendall E. C., Thyroxine, New York, 143, 1929; Quervain F. de, Endokrinol., 6, 1, 1930.

[5] Kutschera A. v., Wien. klin. Wschr., 771. 1909.

Вес многих внутренних органов[1] после подвоза щитовидной железы (0,1—0,2 г свежей щитовидной железы ежедневно крысам, 10 г ежедневно собакам) и после часто повторенного впрыскивания тироксина значительно увеличивается несмотря на общую потерю веса тела; это можно установить в отношении сердца, которое резко гипертрофируется, печени, почек, селезенки, поджелудочной железы и некоторых органов внутренней секреции.

Небольшие дозы щитовидной железы ускоряют у мышей[2] и крыс[3] рост шерсти (см. также рис. 21).

Выпадение волос, экспериментально полученное у крыс односторонним питанием, может быть устранено небольшими дозами порошка щитовидной железы[4]. После больших количеств щитовидной железы или тироксина волосяной покров делается взлохмаченным, а волосы легко выпадают[5]. На выбритых местах волосы вырастают лишь частично.

Нормальная и заторможенная после удаления щитовидной железы де- и регенерация периферических нервов ускоряется при подвозе железы[6], если не применять слишком больших доз[7]. После подвоза щитовидной железы[8] или инъекций тироксина[9] у нормальных и тиреоидектомированных животных увеличивается количество эритроцитов и содержание гемоглобина.

---

[1] Hoskins R. G., J. amer., med. Assoc., 55, 1724, 1910; Isoveseo H., C. r. Soc. Biol., Paris, 76, 75, 1914; Hoskins E. R., J. of exper. Zool., 21, 295, 1916; Herring P. T., Quart. J. exper. Physiol., 11, 231, 1917; 12, 115, 1920; Hewitt J. A., там же, 12, 347, 1920; Kojima M., там же, 11, 256, 1917; Cameron A. T. u. Carmichael J., J. of biol. Chem., 45, 69, 1920/21; 46, 35, 1921; они же, J. of Physiol., 54, LXXIV, 1920/21; они же, Amer. J. Physiol., 58, 1, 1921; он же и Sedziak F. A., там же, 7. Simmonds J. P., Brandes W. W., Arch. int. Med., 45, 503, 1930; Stockheim W., Pfl. Arch., 228, 469, 1931; Rake G. u. McEachern D., J. of exper. Med., 54, 23, 1931; Smith Fr. M. a. McKay E. A., там же, 55, 903, 1932; Reed L. L. и сотрудники, J. of biol. Chem., 96, 313, 1932; Schulze H., Beitr. path. Anat., 90, 142, 1932; Hesse E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 170, 13, 1933; см. также Menne F. R. и сотр., Amer. Heart. J., 8, 75, 1932/33.

[2] Huestis R. R. и Yocom H. B., Arch. Entw. mechan., 121, 770, 1929; Schulze.

[3] Chang H. C., Amer. J. Physiol., 77, 562, 1926; он же, Chin. J. Physiol., 3, 57, 1929.

[4] Abelin I., Dermat. Wschr., 91, 1475, 1930.

[5] Gudernatsen J. F., Amer. J. Physiol., 36, 370, 1915; Sainton P., Ann. de Dermat., 10, 1, 1929; Schulze.

[6] Walter F. K., Dtsch. Ztschr. Nervenheilk., 38, 1, 1910; Maekawa S., Acta Scholae med., Kioto, 5, 367, 393, 1923; Isenschmid R., Schweiz. med. Wschr., 11, 1932, 785.

[7] Schimazono J., Erg. inn. Med. u. Kindhlkd., 39, 1, 1931.

[8] Donath J., Virchows Arch., 144, Suppl., 253, 1894; Lépine J., C. r. Soc. Biol., Paris, 54, 1301, 1902; Waser A., Ztschr. Biol., 71, 107, 1918; Kunde и сотр., Schermann S. I., Virchows Arch., 287, 363, 1932 и др.

[9] Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 76, 225, 1926; Thaddea; см. также Kallos P., Klin. Wschr., 352, 1933.

Общее количество крови не повышается. Реакция селезенки на работу, утрачиваемая после тиреоидектомии, вызывает, как было сказано выше, увеличение количества крови; подвоз гормона щитовидной железы восстанавливает равновесие. В костном мозгу заметны признаки повышенного кровообразования [1]. Регенерация крови при экспериментальных анализах ускорена [2]. При подвозе больших количеств гормона щитовидной железы либо не происходит никаких изменений в картине крови либо при продолжающемся гипертиреоидизировании наступает анемия; при этом количество гемоглобина уменьшается соответственно уменьшению количества эритроцитов либо количество гемоглобина падает быстрее, чем уменьшается число красных кровяных телец. Обмен гемоглобина повидимому нарушается сильнее, чем гематопоэз (Кунде и сотр.).

Общее количество лейкоцитов не увеличивается с определенной закономерностью. Возникает относительный лейкоцитоз. В картине крови наблюдается арнетовский сдвиг влево. Количество юных форм увеличено [3]. По Таддеа гиперлейкоцитоз, возникающий под влиянием фенилгидразина, более выражен у животных гипертиреотиков, чем у нормальных. Фагоцитоз лейкоцитов, замедленный после тиреоидектомии, ускоряется после подвоза щитовидной железы или тироксина [4].

У нормальных или микседематозных людей отмечаются следующие изменения в картине крови после подвоза щитовидной железы [5]: умеренное увеличение количества эритроцитов, которое наступает уже через ½—1 час после дачи железы внутрь; уменьшение количества лейкоцитов и увеличение процента лимфоцитов. Увеличивается количество юных форм лейкоцитов. Отдельные субъекты реагируют очень различно. Свертывание крови замедляется после впрыскивания отжима из щитовидной железы[1] или после больших доз тироксина[2], малые дозы, наоборот, ускоряет свертывание. Количество веществ, возбуждающих мускулатуру матки, которые образуются при свертывании у кроликов, увеличивается после кормления щитовидной железой[3]. По Тренделенбургу то же относится (в несколько меньшем размере) к веществам, возникающим при свертывании и возбуждающим деятельность кишечника.

---

[1] Parhon C. I., C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 140, 1920; Jsraelson B., Diss., Königsberg, 1924; Lim R. K. S. и сотр., J. of Path., 25, 228, 1922; Thaddea.

[2] Thaddea.

[3] Waser, Kostlivy S., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 21, 671, 1910; Furuya, Du Castel J., C. r. Soc. Biol., Paris, 65, 443, 1908; Thaddea (Lit.).

[4] Malvoz J., C. r. Soc. Biol., Paris, 65, 69, 1908; Marbé S., там же, 68, 315, 412, 468, 1910; Fleischmann W., Pfl. Arch., 215, 273, 1926.

[5] Förster F., Dtsch. med. Wschr., 181, 201, 248, 1897; Fonio A., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 24, 123, 1912; Lampe A. E., Dtsch. med. Wschr., 1912, 1127; Rechzeh P., Dtsch. med. Wschr., 1396, 1913; Lanz W., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 29, 285, 1916/17; Kocher A., там же, 309; Peillon E., там же, 245; Courvoisier H., там же, 270; Unverricht W., Klin. Wschr., 166, 1923; Zondek H., Dtsch. med. Wschr., 1033, 1922; он же и Koehler G., Klin. Wschr., 876, 1926; Löhr H., Z. exper. Med., 53, 599, 1927; Hoskins R. G. a. Sleeper F. H., Endokrinol., 5, 89, 1929; Stockinger W., Z. exper. Med., 65, 52, 1929; Hoskins R. G. a. Jeillnek E. M., Endocrinology, 16, 455, 1932 (Lit.); Damblé K., Klin. Wschr., 497, 1933 (Lit.).

Крысята, кормленные некоторое время свежей щитовидной железой, плохо росли[4]. Крысята, вскормленные крысами, гипертиреоитичными вследствие подвоза порошка щитовидной железы, резко отстают в росте[5]. Молодые морские свинки и кролики, вскормленные матерями, получавшими щитовидную железу, отличались от контрольных животных повышенным количеством эритроцитов и прочими изменениями в картине крови, характеризующими непосредственный подвоз гормона в организм млекопитающего[6].

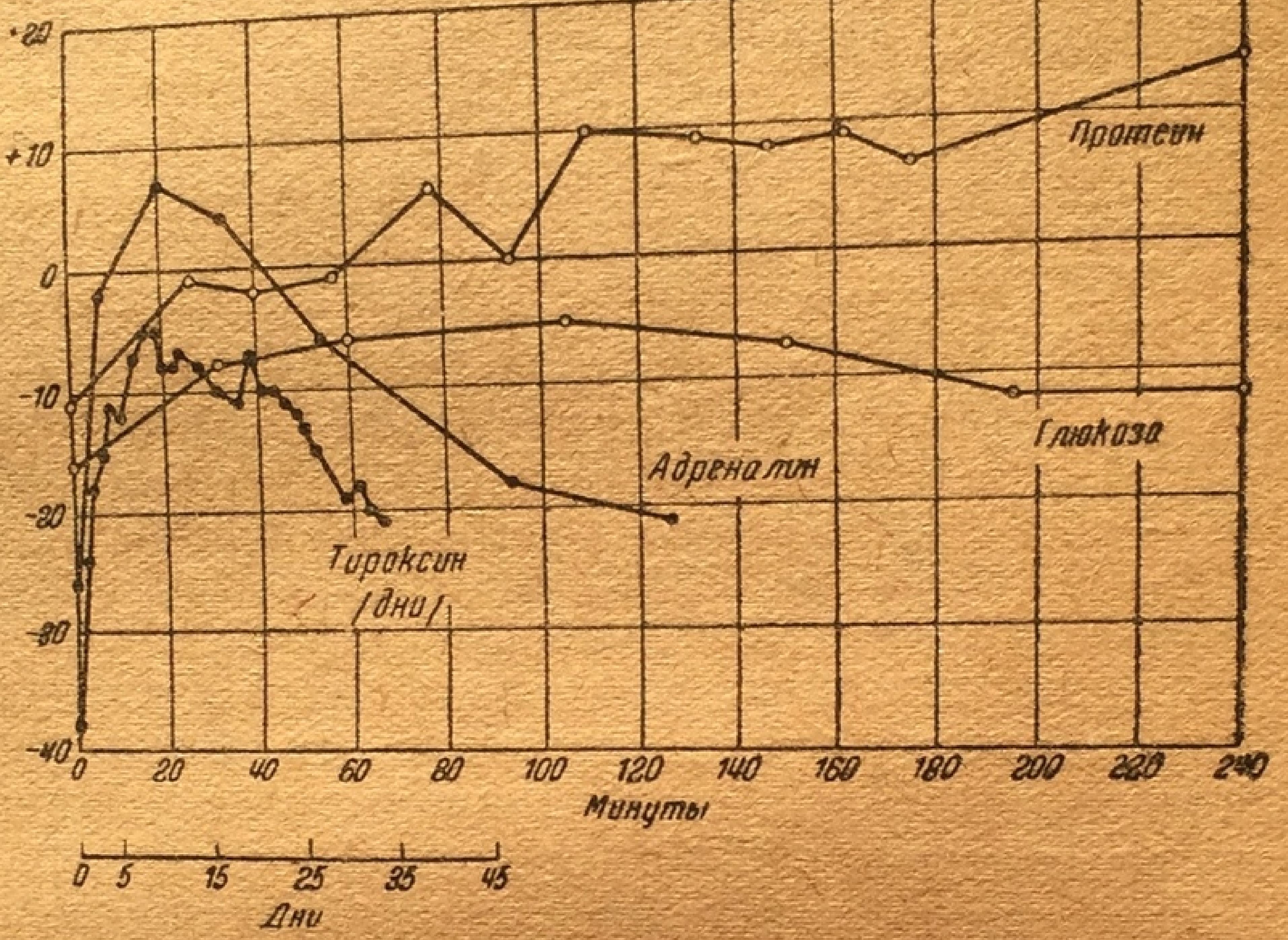


Рис. 22. Мужчина 36 лет. Микседема. Действие на обмен однократного внутривенного впрыскивания 10 мг тироксина. Ордината: отклонение от нормальной продукции калорий на 1 м² поверхности тела в %. Абсцисса: время в днях (для сравнения даны кривые изменения обмена после подкожного введения 0,5 мг адреналина и специфически динамическое действие 10 г протеина и 100 г глюкозы у нормального человека) (время в минутах) (Бутби и Гаунтри).

---

[1] Kostlivy.

[2] Zunz E. e de la Guesta G. S., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1547, 1933.

[3] Kubozono Z., Fol. endocrin. jap., 4, 21, 1928.

[4] Gudernatsch J. F., Amer. J. Physiol., 36, 370, 1915.

[5] Chidester u. Insko nach Weichert Ch. K., Physiologic. Zool., 3, 461, 1930; Lukacs J., nach Ber., Physiol., 32, 147, 1931.

[6] Jedlowski P., Boll. Soc. Biol. sper., 6, 1039, 1931.

Указания на влияние подвоза и удаления щитовидной железы на образование антител настолько противоречивы, что невозможно установить какой-либо закономерности[1]. В общем удаление железы повидимому ухудшает образование антител, подвоз же улучшает.

Повидимому не существует заметного изменения сопротивляемости к инфекциям после тиреоидектомии или подвоза щитовидной железы[2].

Данные о влиянии щитовидной железы на рост злокачественных новообразований также разноречивы[3]. Так например

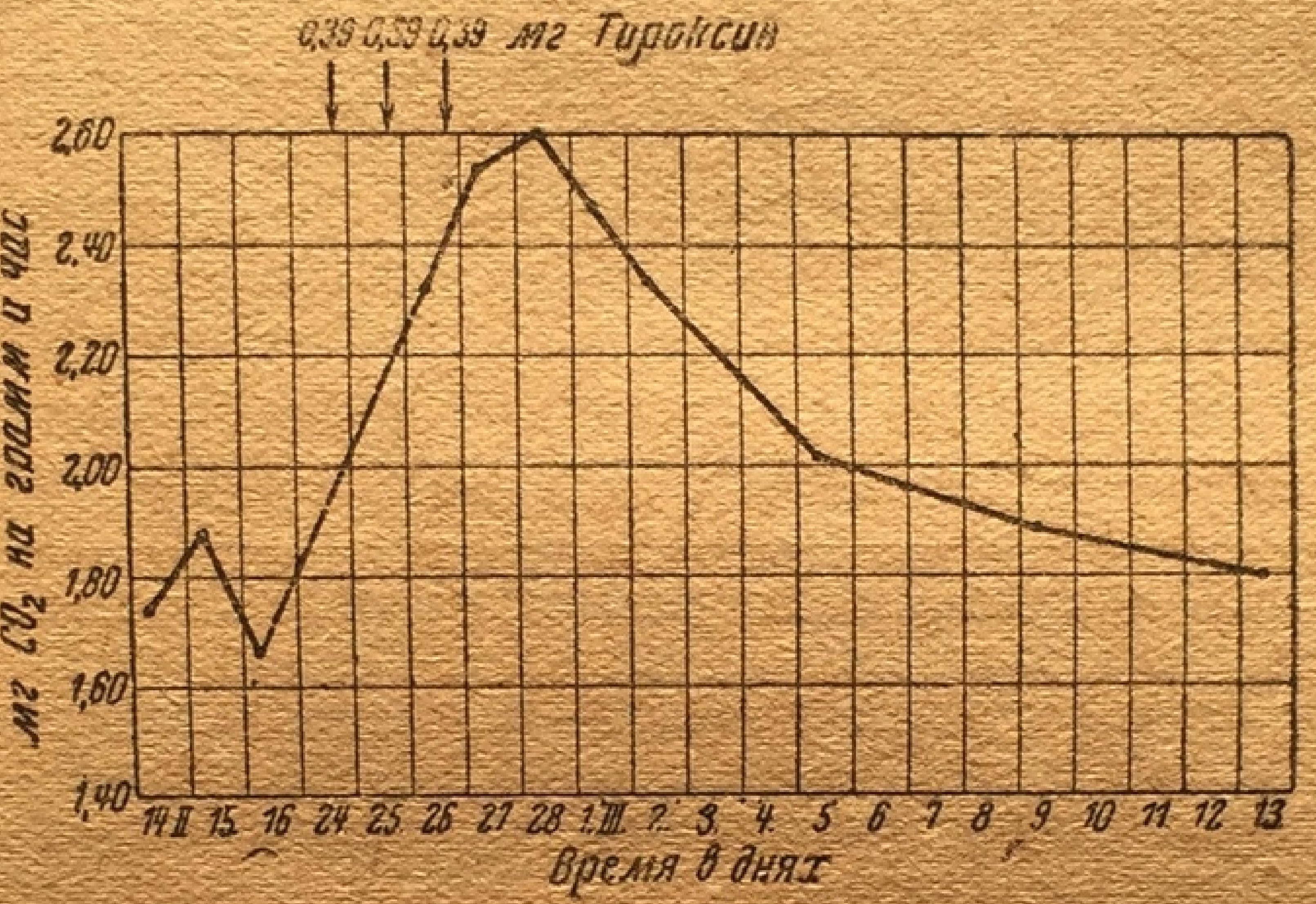


Рис. 23. Крыса. Влияние тироксина на выделение углекислоты. 3-кратное впрыскивание по 2 мг тироксина на кг. Повышение основного обмена на 44% (Тренделенбург и Обердис).

имеются указания на задержку роста дегтярных опухолей и ускорение роста трансплантированных раков. Дачей небольших доз тироксина удавалось задержать у мышей рост привитых опухолей; при одновременном подвозе аргинина влияние тироксина частично выключалось[4]. Таким образом при мало известных обстоятельствах гормон щитовидной железы способствовал защитным приспособлениям организма, при других же—росту опухолей.

---

[1] Fassin L., C. r. Soc. Biol., Paris, 72, 388, 467, 647, 1907; 69, 498, 1910; Malvoz E., C. r. Soc. Biol., Paris, 65, 69, 1908; Koopmann J., Endokrinol., 3, 318, 1919; Houssay B. A. e Sordelli A., C. r. Soc. Biol., Paris, 85, 679, 1230, 1921; 88, 354, 1928; Tokumitzu Y., Beitr. path. Anat., 73, 566, 1925; Stschedrowitzky C. и сотрудники, Z. exper. Med., 72, 703, 1930; Belak A. u. Szabó D., Z. exper. Med., 75, 449, 1931.

[2] Marbé S., C. r. Soc. Biol., Paris, 68, 352, 412, 468, 1910; Houssay B. A. и Hug H., там же, 83, 1242, 1920; Palmer C. C., Amer. J. Physiol., 42, 572, 1917; Pearce L. a. Allen Ch. M., J. of exper. Med., 43, 297, 1926.

[3] См. у Pearce и Allen; Fischer B., Handb. norm. path. Physiol., 14, II, 1713, 1927. См. также Zondek H. и сотрудники, Klin. Wschr., 1932, 1785.

[4] Gilroy E., Biochemic J., 24, 1180, 1930.

## б) Основной обмен после удаления щитовидной железы и подвоза гормона

**1. Удаление железы.** Основной обмен млекопитающих заметно падает в течение нескольких дней после удаления железы[1]. Падение может достигнуть 25—30—40% нормы. Часто было установлено медленное возвращение энергии окисления к норме.

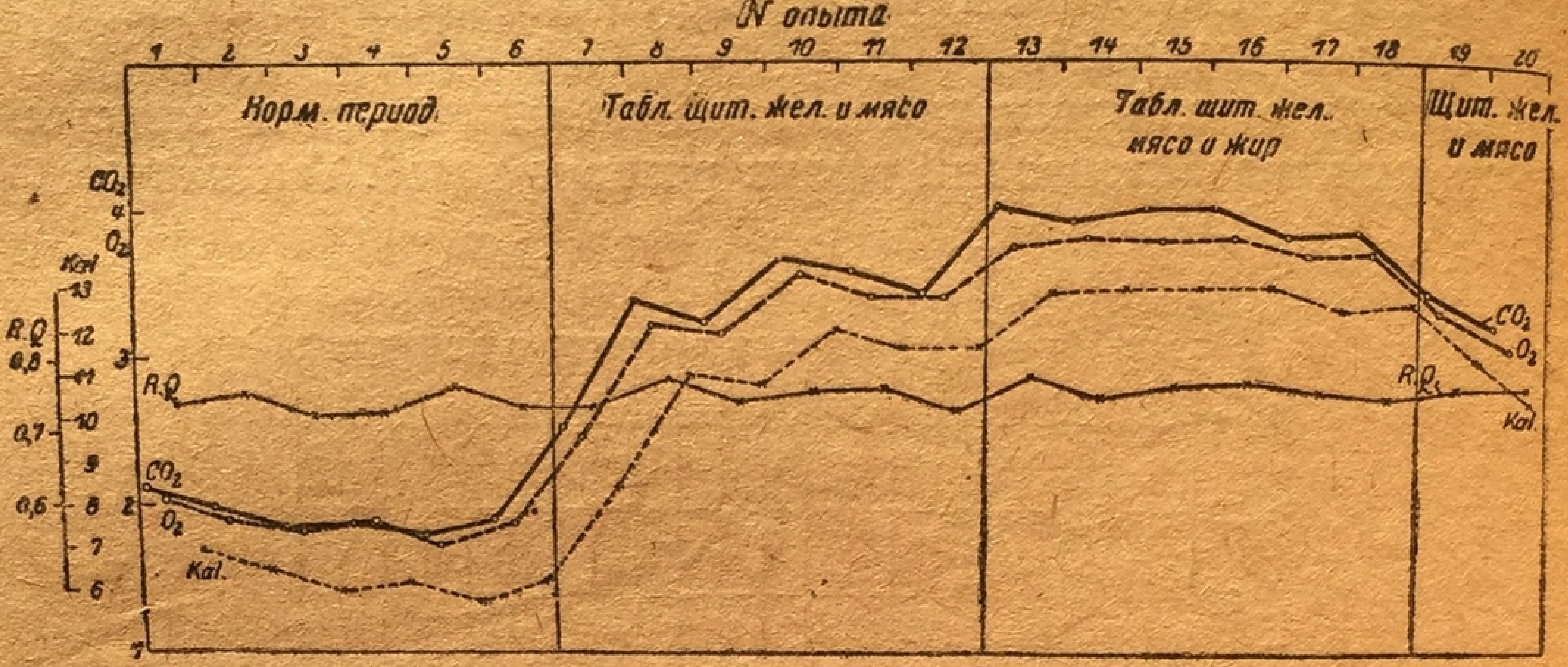


Рис. 24. Крыса. Влияние образа питания на повышение обмена веществ вследствие кормления щитовидной железой. Первый период: 8—20.II—хлеб и молоко; второй период: до 6.III—30 г мяса+ежедневно 1 таблетка щитовидной железы; третий период: до 20.III—25 г мяса+2 ч. жира++ежедневно 1 таблетка щитовидной железы; четвертый период: до 25.III—30 г мяса+ежедневно 1 таблетка. Вес крысы: в начале опыта 227 г, в конце 177 г. Ордината кал.—калорий на 1 кг в час $CO_2$ и $O_2$—выделение углекислоты или потребление кислорода в граммах на 1 кг в час (Ашер и Окумура).

Можно предположить, что это является следствием компенсаторной гипертрофии акцессорной железистой ткани.

Повышенная сопротивляемость тиреоидектомированных животных к недостатку кислорода является выражением пониженной потребности в нем: по Ашеру и сотрудникам[1] тиреоидектомированные крысы и морские свинки гораздо лучше, чем нормальные животные, переносят понижение количества кислорода.

---

[1] Крыса: Nakayama K., Biochem. Ztshr., 155, 387, 436, 1925; Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 90, 330, 1921; 92, 70, 1922; Massey C. O., C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 405, 1927; Arvay A. v., Biochem. Ztschr., 205, 434, 1929; Cramer W. и Mc Call R., Quart. J. exper. Physiol., 12, 81, 1920; Smith Ph. E. и сотрудн., Amer. J. Path., 3, 669, 1927; Caddum J. H., J. of Physiol., 68, 382, 1930; Chachovitsch X., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 1220, 1929. Кролик: Korentschewsky W. G., Z. exper. Path. u. Ther., 16, 68, 1914; Schenk P., Arch. f. exper. Path., 92, 1, 1922; Marine D. a. Lenhart G. H., Amer. J. Physiol., 54, 248, 1920; Wadi W., Arch. f. exper. Path., 129, 1, 1928; Kaiwa T., Tokohu J. exper. Med., 19, 96, 1932. Морская свинка: Abderhalden E., Pfl. Arch., 208, 475, 1925; Siebert W. J. и Smith R. S., Amer. J. Physiol., 95, 396, 1930; он же, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 1146, 1932. Овца: Marston H. R. и Peirce A. W., Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci., 10, 203, 1932. Собака: Korentschewsky, Eckstein E. и Grafe E., Zschr. physiol. Chem., 107, 73, 1919; Grafe E. и Redwitz E. V., там же, 119, 125, 1922; Abelin J., Biochem. Zschr., 80, 259, 1917; Klein W., Biochem. Zschr., 168, 187, 1926. Дальнейшая литература у Grafe E., Erg. Physiol., 21, 242, 1923.

Вследствие пониженного окисления голодающие тиреоидектомированные животные переживают нормальных[2].

По отношению к специфическому динамическому действию, т. е. к размеру повышения окисления после подвоза пищи, у тиреоидектомированных животных данные авторов значительно расходятся[3]. По Смиту и его сотрудникам у тиреоидектомированных крыс отсутствует всякое увеличение окисления после подвоза сахара или аминокислот (рис. 25).

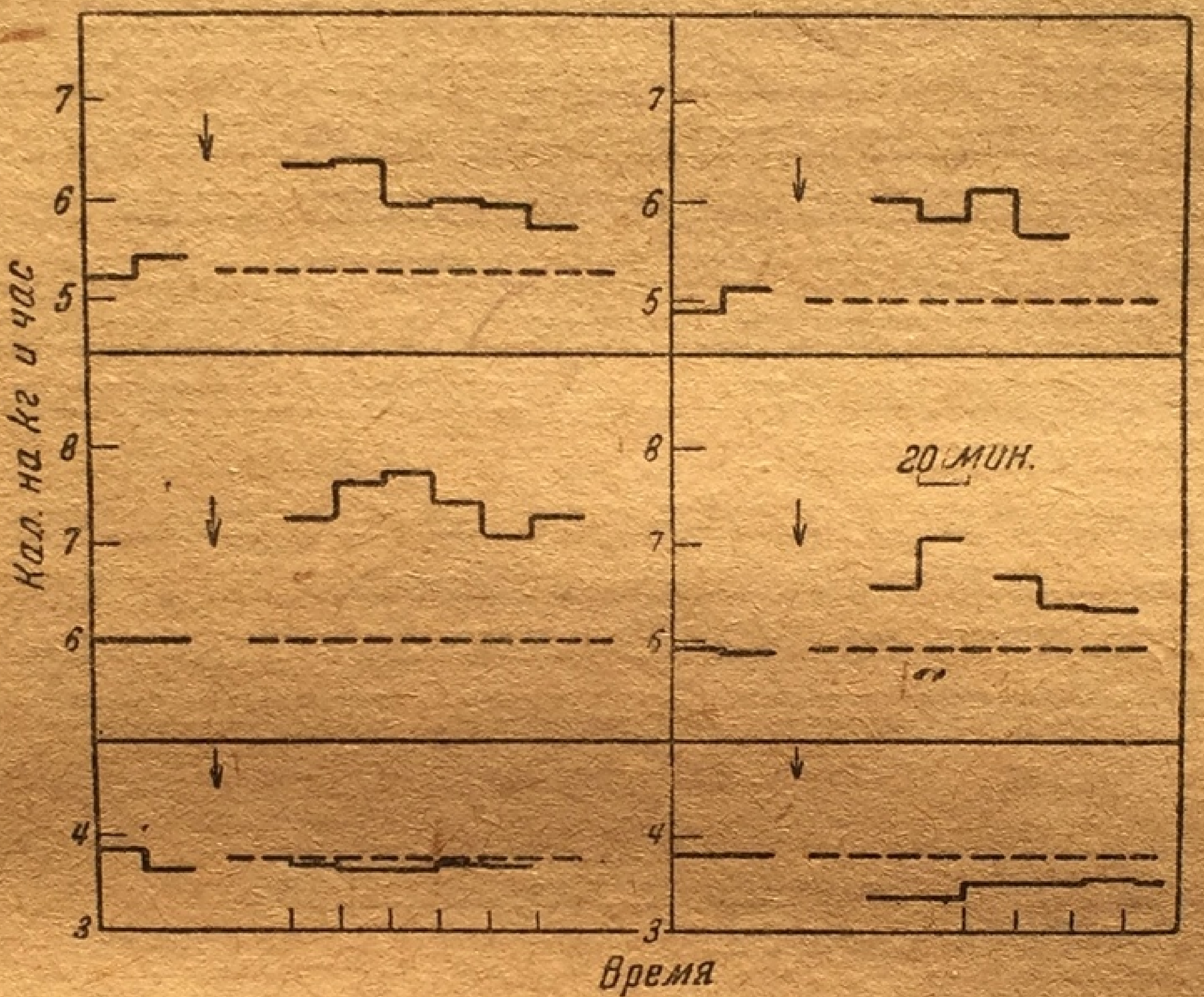


Рис. 25. Крысы. Влияние тиреоидектомии и впрыскивание экстракта щитовидной железы атиреоитичному животному на специфическо-динамическое действие пищевых веществ. Сверху: контрольные животные. В середине: тиреоидектомированные животные с продолжающимся подвозом экстракта. Внизу: тиреоидектомированные животные. Обмен веществ в 20-минутные периоды. Слева: до и после внутрибрюшинного введения гликоколя. Справа: до и после внутрибрюшинного введения глюкозы (прерывистая линия—основной обмен; абсцисса: время в 20 мин.) (по Смиту, Гринвуду и Фостеру).

---

[1] Streuli H., Biochem. Zschr., 87, 359, 1918; Duran M., там же, 106, 254, 1920; Asher L. и Wagner H., Zschr. exper. Med., 68, 32, 1929. См. также Yosomiya R., Tokohu J., Exper. Med., 8, 312, 1927; Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 92, 70, 1922; Wadi W., там же, 129, 1, 1928.

[2] Schenk, Nitzescu J. J. e Benetato M., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 896, 1928.

[3] Eckstein E., Grafe E., Zschr. physiol. Chem., 107, 73, 1919; Baumann E. J. a. Hunt L., J. of biol. Chem., 64, 709, 1925; Arvay A. v., Biochem. Zschr., 205, 434, 1929; Scheffer—Ssillag E., Biochem. Zschr., 200, 194, 1928; дальнейшая литература: Meyer F., Biochem. Zschr., 208, 127, 1929; Serejski M. и Jislin S., Zschr. exper. Med., 69, 321, 1930.

Задержка окисления белков после подвоза сахара резко выражена у тиреоидектомированных собак[1]. Как известно, обмен веществ повышается при перекармливании. После тиреоидектомии переедание (Luxus Konsumption) у собак менее выражено[2].

**2. Подвоз гормона щитовидной железы.** После подвоза щитовидной железы или тироксина основной обмен повышается у всех млекопитающих[3].

Следующие данные позволяют получить представление о размерах влияния щитовидной железы и тироксина на обмен веществ человека: ежедневная дача щитовидной железы (около 0,9 мг иода) повышает в длительном опыте Магнуса-Леви абсолютное потребление кислорода микседематозным за 20 дней на 76% (с 2,88 до 5,49 см³ на 1 кг в минуту), как будет сказано ниже; в общем достаточно давать микседематозным 0,5 мг иода в виде щитовидной железы, чтобы достигнуть нормальной интенсивности окисления.

По Племмеру и Бутби[4] внутривенное впрыскивание 1 мг тироксина повышает основной обмен легких и тяжелых микседемиков примерно на 3%. Подсчитывая задержку иода в организме микседематозного больного, получавшего ежедневно

---

[1] Pari G. A., Biochem. Zschr., 13, 281, 1908.

[2] Eckstein и Grafe.

[3] Мышь: Schoeller W. и Gehrke M., Klin. Wschr., 1938, 1927; Morch J. R., J. of Physiol., 67, 221, 1929; Gaddum J. H. u. Hetherington M., Quart. J. Pharm. a. Pharmacol., 4, 183, 1931. Крыса: Horrisberger W., Biochem. Zschr., 121, 64, 1921; Cramer W. u. McCall R., Quart. J. exper. Physiol., 12, 97, 1920; Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 92, 70, 292, 1922; 96, 302, 1922; Abderhalden E. и Wertheimer E., Pfl. Arch., 213, 328, 1926; Abelin J., Biochem. Zschr., 137, 273, 1923; 199, 72, 1928; Arnoldi W., Zschr. exper. Med., 52, 249, 1926; v. Arvay, Gabbe E., Z. exper. Med., 51, 447, 1926; Curtis C. M., Biochem. Zschr., 167, 321, 1926; Zin A., Pfl. Arch., 214, 449, 1926; Smith и сотрудники, Schlossmann H., Arch. f. exper. Path., 146, 301, 1929; Gaddum J. H., J. of Physiol., 68, 382, 1930; Oberdis- se K., Arch. f. exper. Path., 162, 150, 1931; Haffner F., Klin. Whchr., 1927, 1932; Smith F. M. a. Mac Kay E. A., J. of exper. Med., 55, 903, 1932. Морская свинка: Siebert W. J. a. Thurston E. W., J. of Pharmacol., 46, 293, 1932; Krogh M. a. Lindberg A. L., Bibl. Laeg. (датск.), 123, 361, 1931; они же, Acta path. scand. (Kopehn.), 9, 21, 1932. Кролики: Bloch J., Diss., Würzburg, 1896; Wadi, Draize J. H. a. Tatum A. L., J. of Pharmacol., 42, 262, 1931; они же, Arch. internat. Pharmacodynamie, 43, 237, 1932. Kaiwa. Кошка: Ring G. C. и сотрудники, Amer. J. Physiol., 97, 315, 1931. Собака: Voit F., Zschr. Biol., 35, 116, 1897; Schoendorff B., Pfl. Arch., 67, 395, 1897; May- erle E., Z. klin. Med., 71, 71, 1910; Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927; Kommerell B., Biochem. Zschr., 208, 112, 1929; Wil- helmj Ch. a. Boothby W. M., Amer. J. Physiol., 92, 568, 1930; Booth- by W. M. и сотрудники, J. of Physiol., 74, 376, 1932; Canzanelli A. a. Rapport D., Amer. J. Physiol., 103, 279, 1933.

[4] Plummer H. S., J. amer. med. Assoc., 77, 243, 1921; они же и Boothby W. W., Amer. J. Physiol., 55, 295, 1921.

2 мг тироксина внутривенно, Шиттенгельм и Эйслер[1] установили, что основной обмен повышается примерно на 8% на 1 мг тироксина. В одном случае Бутби и Гоунтри[2] однократное впрыскивание 10 м тироксина вызвало за 8 дней повышение обмена с —38 до +5% (рис. 22). Ежедневное впрыскивание 2 мг в течение двух недель повысило основной обмен с —30 до +12%[3]. У здоровых[4] после парэнтерального введения 2 мг тироксина ежедневно обмен веществ повышается на 10—15—20%; после 3 мг и более—почти на 50%. По Чепаю[5] после подвоза 0,06—0,1 мг тироксина на 1 кг веса основной обмен человека за 1—2 дня повышается на 12—20%.

Уже давно было установлено, что при ежедневной даче тироксина обмен повышается лишь через некоторое время, медленно достигает максимума и после прекращения подвоза медленно возвращается к норме. Большие количества вызывают у животных предсмертное падение обмена. Отдельные животные весьма различно чувствительны к гормону.

Мерч провел наиболее обширные сравнительные исследования обмена. Он установил, что при ежедневной даче мышам 0,25 мг сухого порошка железы обмен постепенно повышается до 115% нормы и затем сохраняется на этом уровне.

*Таблица 16 (по Мерчу)*

**Выделение $CO_2$ мышами при длительном ежедневном кормлении 0,25 мг сухого порошка железы**

| Длительность подвоза | Вес | $CO_2$ (г) в день | $CO_2$ (мг) на см$^3$ | Повышение $CO_2$ в % |
|---|---|---|---|---|
| До опыта . . . . . . . . . . . | 13,9 | 2,71 | 41,3 | — |
| Кормление 5 дней . . . . . | 15,6 | 2,99 | 42,2 | 2,2 |
| » 18 » . . . . . | 16,0 | 3,43 | 47,6 | 15,3 |
| » 30 » . . . . . | 18,0 | 3,71 | 47,6 | 15,3 |
| » 40 » . . . . . | 18,0 | 3,71 | 47,6 | 15,3 |
| » 50 » . . . . . | 17,3 | 3,64 | 47,3 | 14,5 |
| » 70 » . . . . . | 20,5 | 4,10 | 48,2 | 16,7 |
| » 90 » . . . . . | 19,0 | 3,85 | 47,6 | 15,3 |

Внутрибрюшинное впрыскивание 0,013 г свежей щитовидной железы (в виде экстракта в физиологическом растворе) вызывает у крыс постепенное повышение окисления на 15%[1]. У мышей впрыскивание 0,5 мг тироксина на 20 г веса на несколько дней повышает выделение углекислоты на 50—60%. У крыс после 0,3 мг тироксина окисление на несколько дней повышается с +14 до +37%. Ежедневное подкожное впрыскивание 0,5 мг тироксина на 1 кг веса вызывает у крыс повышение продукции углекислоты на 45—60%[2].

---

[1] Schittenhelm A., Eisler B., Zschr. exper. Med., 86, 299, 1933.

[2] Boothby W. M. a. Gowntree L. G., J. of Pharmacol., 22, 99, 1924.

[3] Schittenhelm a. Eisler. См. отдельно: Plummer, Boothby W. M. и сотрудники, Erg. Physiol., 24, 728, 1925.

[4] Boothby и сотрудники: Schittenhelm A. и Eisler B., Klin. Wschr., 1927, 1935; Schnieder E. A., Dtsch. med. Wschr., 1928, 1561; Baur H., Dtsch. Arch. Klin. Med., 160, 212, 1928; он же и Loewe G., там же, 159, 275, 1928; Loehr H., Z. exper. Med., 53, 599, 1927; см. также Kendall E. C., Thyroxine, 1929 и др.

[5] Csépai K., Endokrinol., 1, 250, 1928.

При ежедневном подвозе тироксина окисление у собаки может удвоиться по сравнению с исходной величиной (Кунде).

Подвоз щитовидной железы повышает обмен у тиреоидектомированных животных гораздо резче, чем у нормальных[3]. Основной обмен тиреоидектомированных животных таким путем может быть почти удвоен. Смит и его сотрудники установили, что дозы щитовидной железы, подымающие при повторном внутрибрюшинном впрыскивании основной обмен нормальных крыс на 15%, повышают его у тиреоидектомированных на 83%; у последних абсолютная высота обмена была на 33% выше обмена контрольных животных в состоянии покоя (однако по Геддему тироксин не действует сильно на тиреоидектомированных крыс).

Повышение обмена зависит от рода питания. По Абдергальдену и Вертгеймеру[4] повышение окисления у крыс под влиянием окисления достигает более высокого уровня при мясной пище, чем при жировой, а при последней оно выше, чем при овсяной; добавление углеводов к белку тормозит повышающее обмен действие тироксина.

Подвоз жира усиливает у собак действие дачи железы на основной обмен[5], с другой стороны, у крыс в начале кормления железой жир ослабляет ее действие; однако у животных, пребывающих долгое время в состоянии гипертиреоза, жировая пища усиливает действие железы[6] (рис. 24). По Шлоссману[7] при питании овсом и водой, салом, мясом и водой или мясом и водой крысы реагируют на тироксин лишь немного слабее, чем при кормлении молоком или хлебом. Абелин и его сотрудники[1] установили гораздо меньшее повышение обмена при продолжающемся кормлении порошком щитовидной железы при добавлении к пище вместо мяса 30—40% казеина. Пища, богатая витаминами, особенно витаминами A и B, также снижает гипертиреоитические явления. Коммерель[2] получил в опытах над тиреоидектомированными собаками повышение обмена как при мясном, так и при хлебном рационе; быстрота нарастания и интенсивность обмена были те же, только при мясной пище действие было более продолжительное. Неорганические составные части пищи также влияют на свойство щитовидной железы усиливать окисление; добавление солей кальция уменьшает, добавление же фосфатов усиливает действие на обмен[3].

---

[1] Smith и сотрудники.

[2] Oberdisse K. a. Thaddea S., Arch. f. exper. Path., 165, 538, 1932; Krayer O., Неопубликованные опыты.

[3] Maier E., Дисс., Würzburg, 1897; Kunde, Smith и сотрудники: Boothby W. M. и Wilhelmj C. M., Amer. J. Physiol., 97, 506, 1931; Kommerell B., Arch. f. exper. Path., 161, 173, 1931; 165, 169, 1932; Kaiwa.

[4] Abderhalden E. и Wertheimer E., Pfl. Arch., 213, 328, 1926; 216, 697, 1927; Okumura T., Biochem. Zschr., 176, 291, 1926; см. также Abelin I. и Kürsteiner P., Biochem. Zschr., 198, 19, 1928; Glaser M., Z. Anat., 80, 704, 1926.

[5] Mayerle E., Zschr. klin. Med., 71, 71, 1910.

[6] Myazaki K. и Abelin I., Biochem. Zschr., 149, 109, 1924; Abelin I. и сотрудники, там же, 174, 232, 1926; 198, 19, 1928; Okumura.

[7] Schlossmann H., Arch. f. exper. Path., 146, 301, 1929.

Соответственно вышеупомянутому уменьшению чувствительности тиреоидектомированных животных к недостатку кислорода после кормления щитовидной железой или после впрыскивания тиреоглобулина или тироксина появляется повышенная чувствительность[4].

Несмотря на то что потребление пищи после подвоза щитовидной железы резко повышено[5], животные сильно худеют. При хроническом подвозе щитовидной железы или тироксина смерть наступает, когда потеря веса достигает от $^{1}/_{4}$ до $^{1}/_{3}$ исходной величины.

Не выяснено, почему у отдельных животных того же вида и при тех же условиях чувствительность к гормону резко колеблется[6]. Специфическое динамическое действие при подвозе белка по одним авторам повышается после воздействия щитовидной железы[7], по другим понижается[8]. Отсутствующее после тиреоидектомии усиливающее окисление действие глюкозы и аминокислот вновь появляется после впрыскивания вытяжек щитовидной железы[9] (рис. 25).

По Куртису[10] крысы, кормленные щитовидной железой, при работе потребляют гораздо больше кислорода. У собак превращение химической энергии в работу протекает после кормления щитовидной железой с тем же полезным эфектом, что и раньше. По Коммерелю значительно повышенное расходование энергии при работе гипертиреоитичных животных объясняется холостыми движениями; эфективность мышц не изменяется[1].

---

[1] Abelin I. и сотрудники, Biochem. Zschr., 228, 165, 189, 211, 1930

[2] Kommerell B., Arch. f. exper. Path., 161, 173, 1931.

[3] Abelin I., Biochem. Zschr., 199, 72, 1928; Myazaki K. и Abelin I., там же, 149, 109, 1924.

[4] См. стр. 117.—Schulhof K., Amer. J. Physiol., 93, 170, 1930; Schechter M., Zschr. exper. Med., 84, 424, 1932.

[5] Schäfer E. A., Quart. J. exper. Physiol., 5, 203, 1912; Himwich H. E. и сотрудники, Amer. J. Physiol., 99, 689, 1932.

[6] Например Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 62, 195, 1927; см. также Himwich и сотрудники: Abelin I., Biochem. Zschr., 226, 165, 189, 211, 1930; Hesse E., Arch. f. exper. Path., 170, 13, 1933.

[7] Abelin I., Biochem. Zschr., 137, 273, 1923.

[8] Meyer F., Biochem. Zschr., 208, 127, 1929.

[9] Smith и сотрудники.

[10] Curtis G. M., Biochem. Zschr., 167, 321, 1926; Wyssmann K., там же 216, 66, 1929; см. также Serejski M. u. Jislin S., Zschr. exper. Med., 69, 231, 1930.

Выше уже было сказано об окислительных процессах в изолированных тканях под влиянием щитовидной железы (см. стр. 91). Добавление щитовидной железы или вытяжек из железы к культурам тканей активирует их; фибробласты растут лучше[2]. Нет недостатка указаний о дыхательном коефициенте после тиреоидектомии[3] или подвоза щитовидной железы[4]; к сожалению однако данные эти не совпадают.

По Графе и Редвицу удаление щитовидной железы у собак, а по Гильдебрандту и у крыс повышает дыхательный коефициент. С другой стороны, Бауман и Гент у кроликов, а Мерстон и Пирс у овец не установили никаких изменений дыхательного коефициента после тиреоидектомии. Шлоттгауер отметил у голодающих тиреоидектомированных животных резкое падение коефициента; по Шенку дыхательный коефициент голодающих тиреоидектомированных кроликов падает ниже 0,5.

Фойт отметил у нормальной собаки падение дыхательного коефициента при кормлении щитовидной железой (рис. 26). Бутби и его сотрудники[5] впрыскивали собаке по 10 мг тироксина через каждые несколько недель; после каждого впрыскивания они устанавливали падение коефициента, который через 4 дня возвращался к исходному числу. Габбе не обнаружил у крыс повышения коефициента после тироксина; Гильдебрандт после кормления железой получал обычно вначале повышение, а затем падение; после тироксина он обнаружил понижение коефициента. У крыс, кормленных щитовидной железой, Крамер и Мак Кол вначале обнаружили повышение, а потом понижение дыхательного коефициента.

Впрыскивая тироксин тиреоидектомированным собакам, Коммерель[6] получал понижение дыхательного коефициента, которое было больше выражено при мясной, чем при углеводной пище. В повышении окисления несомненно участвуют как углеводы, так и жиры и белки. По Коммерелю подвоз щитовидной железы особенно активирует сжигание белков. По Крамеру и Мак Колу повышенное окисление жиров и белков начинается лишь тогда, когда запас углеводов в организме уменьшен. Не имеется верных признаков качественных изменений в обмене собаки после подвоза железы; у кроликов в норме несовершенное окисление повидимому исправляется[1]. Гаффнер[2] и др. считают, что после подвоза щитовидной железы особенно активируются анаэробные процессы обмена. Однако это предположение нуждается в экспериментальном подтверждении.

---

[1] Kommerell B., Arb. physiol., 1, 586, 1929; он же, Pfl. Arch., 227, 1, 1931; см. также Dock W. и Lewis J. K., J. of Physiol., 74, 401, 1932.

[2] Carrell A., J. of exper. Med., 17, 14, 1913; Ebeling A. H., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 1449, 1924.

[3] Grafe u. Redwitz v., Schlotthauer F., Diss. Würzburg, 1896, Horrisberger, 1921; Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 92, 70, 1922; 96, 292, 1923; Schenk P., Arch. f. exper. Path., 92, 1, 1922; Kommerell B., Biochem. Zschr., 208, 112, 1929.

[4] Voit; Gabbe; Hildebrandt; Cramer W. a. McCall R., Quart. J. exper. Physiol., 11, 59, 1917; 12, 61, 97, 1920.

[5] Boothby W. M. и сотрудники, J. of Physiol., 74, 376, 1932.

[6] Kommerell B., Arch. f. exper. Path., 161, 173, 1931.

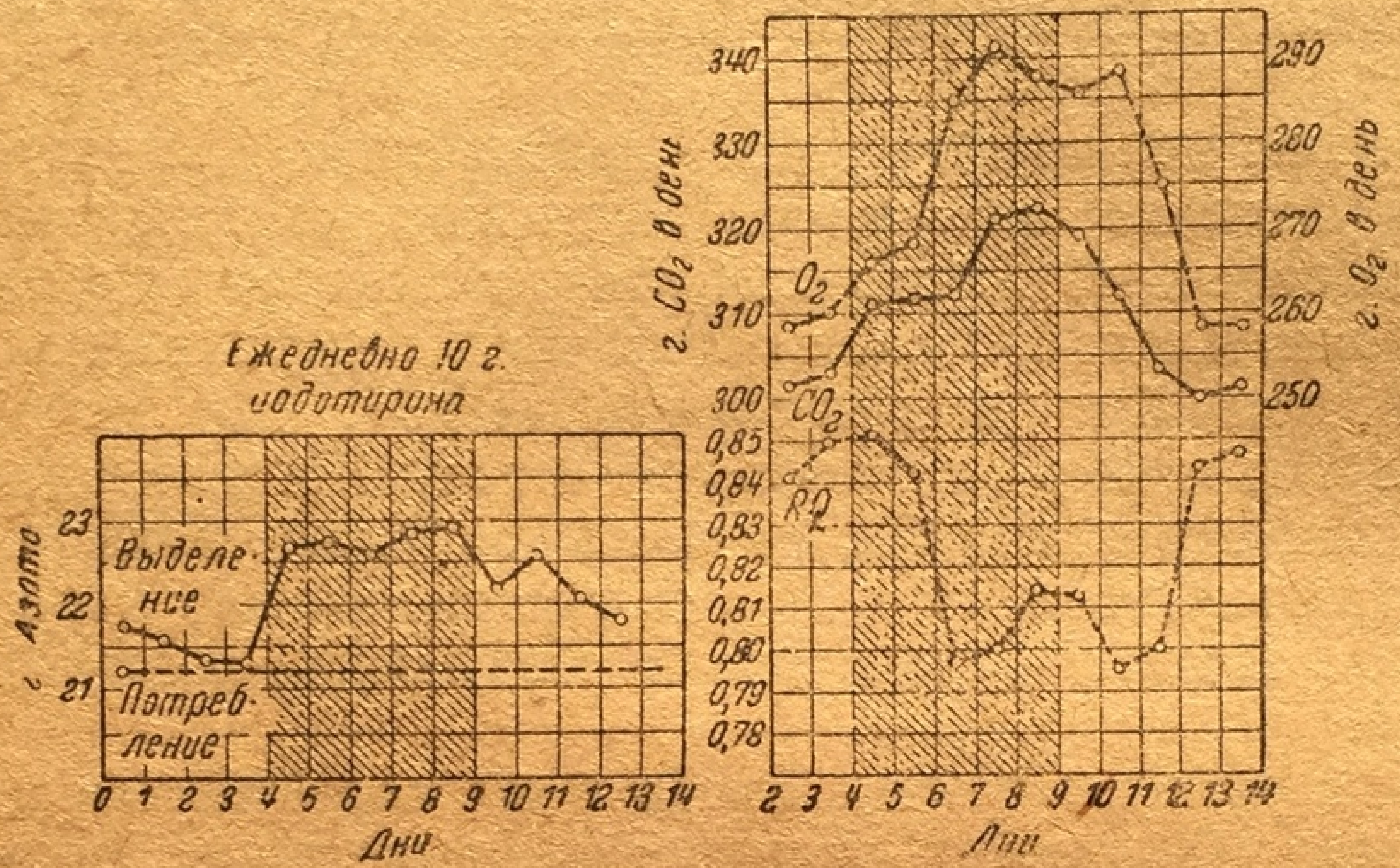


**Рис. 26.** Собака. Влияние подвоза щитовидной железы на потребление кислорода. Выделение углекислоты, дыхательный коефициент и выделение азота (Фойт).

### в) Белковый обмен

**1. Удаление щитовидной железы.** Сжигание белков несомненно принимает участие в процессе падения окисления после выпадения функции щитовидной железы. После экстирпации выделение азота в мочу как правило резко снижается[3]. У собаки это снижение может достигнуть половины нормы.

---

[1] Korowitzky L., Z. exper. Med., 63, 340, 1928.

[2] Haffner F., Klin. Wschr., 1927, 1932; Velasquez L., Arch. f. exper. Path., 128, 112, 1928; Anselmino K. J. и сотрудники, Biochem Zschr., 205, 481, 1928; Eichler O. u. Sanders R., Klin. Wschr., 1930' 1618. См. также Dresel K., Klin. Wschr., 504, 1928; Freund H.' Kongress f. inn. Med., 40, 440, 1928; König W., Arch. f. exper. Path., 134, 29, 1928; Freund H., Dtsch. med. Wschr., 1229, 1931.

[3] Собаки: Grafe u. v. Regwitz; Korowitzky L., Z. exper. Med., 63, 340, 1928; Korentschewsky, 1914; Pawlow по Korentschewsky; Mansfeld G. u. Ernst Z., Pfl. Arch., 161, 399, 1915; Ver Eecke A., Arch. internat. Pharmacodynamie, 4, 61, 1898; Eckstein E. u. Grafe E., Zschr. physiol. Chem., 107, 73, 1919; Eppinger H., Falta W. u. Rudinger C., Zschr. klin. Med., 66, 1, 1908; 67, 380, 1909. Крысы: Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 351, 1917. Кролики: Korentschewsky, Maier E., Diss. Würzburg, 1897; Mansfeld G. u. Müller Fr., Pfl. Arch., 143, 157, 1912; Mansfeld u. Ernst.

Уменьшается и количество ежедневно выделяемого креатина[1], но не в такой степени, как выделение мочевины. Повышенное выделение азота у голодающего животного, особенно предсмертное выделение азота после тиреоидектомии часто, но не всегда уменьшено[2]. Подвоз жиров и углеводов вызывает у голодающей собаки после тиреоидектомии меньшую задержку расщепления белков, чем это имеет место у нормального животного[3].

На основе имеющихся работ[4] нельзя судить, влияет ли подвоз или удаление щитовидной железы на содержание белков или отношение альбумина к глобулину в сыворотке крови. У животных, лишенных щитовидной железы, содержание мочевины в крови может быть несколько увеличено[5].

**2. Подвоз гормона щитовидной железы.** Подвоз щитовидной железы или тироксина всегда вызывает резкое повышение выделения азота[6] (табл. 17 и 18). Вследствие этого у кормленного животного азотный баланс может стать резко положительным (рис. 26).

Так например в опытах Бутби и его сотрудников у собаки с азотным равновесием повышенное выделение азота после впрыскивания 10 мг тироксина продолжалось 2—3 дня, после чего азотный баланс стал положительным, а через несколько дней восстановилось равновесие.

---

[1] Schenk P., Arch. f. exper. Path., 95, 45, 1927; Jeanney N. W. u. Isaacson V. J., Arch. int. Med., 22, 174, 1918; Pawlow по Korentschewsky. См. также Underhill F. P. u. Saiki, J. of biol. Chem., 5, 225, 1908/09.

[2] Abelin J., Biochem., Zschr., 89, 259, 1917; Mangold E., Biochem. Zschr., 168, 178, 1926. См. также Mansfeld G. u. Hamburger E., Pfl. Arch. 152, 50, 1913; Hori P., там же, 176, 123, 1919; Schenk P., Arch. f. exper. Path., 92, 1, 1922; Lánczos A., Biochem. Zschr., 179, 186, 1926.

[3] Eppinger, Falta, Rudinger.

[4] Loeper M. и сотрудники, C. r. Soc. Biol, Paris, 101, 856, 1929; 102, 279, 1929; Coelho E. u. Rocheta J., там же, 108, 193, 1931; Parhon C. I. и Ornstein I., там же, 109, 901, 1932; Rossignoli J. J. и сотрудники, там же, 113, 450, 1933.

[5] Werner G., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 928, 1929. См. также Rossignoli и сотрудники.

[6] Собака: Roos E., Zschr. physiol. Chem., 21, 19, 1895; 22, 18, 1896; Schoendorff B., Pfl. Arch., 63, 423, 1896; 67, 395, 1897; Mayerle-Georgiewsky K., Zschr. klin. Med., 28, 163, 1897; Voit F., Zschr. Biol., 35, 116, 1897; Oswald A., Zschr. physiol. Chem., 27, 14, 1899; Rheinboldt, Zschr. klin. Med., 58, 425, 1906; Eppinger H., Falta W. u. Rudinger C., Zschr. klin. Med., 66, 1, 1908; Underhill F. P. u. Saiki T., J. of biol. Chem., 5, 225, 1908; Rohde A. u. Stockholm M., J. of biol. Chem., 47, 305, 1918; Abelin, Mark R. E., Pfl. Arch., 209, 437, 1925; Korowitzky L., Zschr. exper. Med., 63, 340, 1928; Schittenhelm A. u. Eisler B., Zschr. exper. Med., 61, 239, 1928; Kommerell B., Biochem. Zschr., 208, 112, 1929; Fontes G. u. Thivolle L., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 558, 1930; Tasaka S., Fol. endocrin. jap., 6, 44, 1930; Boothby W. M. и сотрудники, J. of Physiol., 74, 376, 1932; Canzanelli u. Rapport. Кролики: Schittenhelm u. Eisler, Kawanishi по Ber. Physiol., 67, 560, 1932. Крысы: Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 92, 70, 1922. См. также Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 351, 1917.

*Таблица 17 (по Руссу)*

| Время | Опыт на собаке | Ежедневное выделение азота в среднем в граммах |
|---|---|---|
| 21—22.I — 30—31.I | Предварительный период 10 дней | 3,038 |
| 31.I | Однократная дача 3 г порошка щитовидной железы внутрь, | |
| 31—1.II — 6—7.II | т. е. через неделю | 3,801 |
| 11—12.II — 15—16.II | Пятидневка до второй дачи | 3,395 |
| 16.II | 6 г порошка щитовидной железы внутрь, | — |
| 16/17.II — 20/21.II | т. е. через 5 дней | 4,146 |

*Таблица 18 (по Освальду)*

| День | Опыт на собаке | Ежедневное выделение азота в г | День | Опыт на собаке | Ежедневное выделение азота в г |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Предварительный период | 4,93 | 9 | Однократно 1 г тиреоглобулина | 4,38 |
| 2 | | 4,20 | 10 | | 6,57 |
| 3 | | 4,23 | 11 | | 6,21 |
| 4 | | 4,02 | 12 | | 5,33 |
| 5 | | 4,68 | 13 | | 5,15 |
| 6 | | 4,77 | 14 | | 5,26 |
| 7 | | 4,80 | 15 | | 5,46 |
| 8 | | 4,73 | 16 | | 5,90 |
| | | | 17 | | 5,98 |

И у голодающего или кормленного только сахаром животного, а также у животного, находящегося в N-минимуме, выделяется гораздо больше азота (превышение может достигнуть свыше 50%). Размер потери азота зависит от количества калорий, подвезенных с безбелковыми продуктами питания. Подвоз углеводов уменьшает размер потери азота[1]. Обильный подвоз жира не изменяет потери азота[2].

Почти все повышенное выделение азота падает на мочевину. Выделение пуриновых оснований, а также амиака почти не изменяется[1]. Из остальных продуктов выделения, содержащих азот, часто увеличивается лишь выделение креатина[2]. У кроликов кормление щитовидной железой повышает количество гипуровой кислоты в моче[3].

---

[1] Cramer W., McCall R., Quart. J. exper. Physiol., 12, 97, 920; Rehinboldt, Eppinger, Falta a. Rudinger.

[2] Voit.

У тиреоидектомированных собак увеличение выделения азота после подвоза щитовидной железы или впрыскивание тироксина выражено резче, чем у нормальных животных[4].

Кормление щитовидной железой не приводит подобно впрыскиванию андреналина к гистологически определенному уменьшению накопления белков в печеночных клетках[5].

Как было доказано в многочисленных опытах над обменом[6], подвоз щитовидной железы или впрыскивание тироксина повышает выделение азота и у нормальных и микседематозных людей; у последних выделение может утроиться.

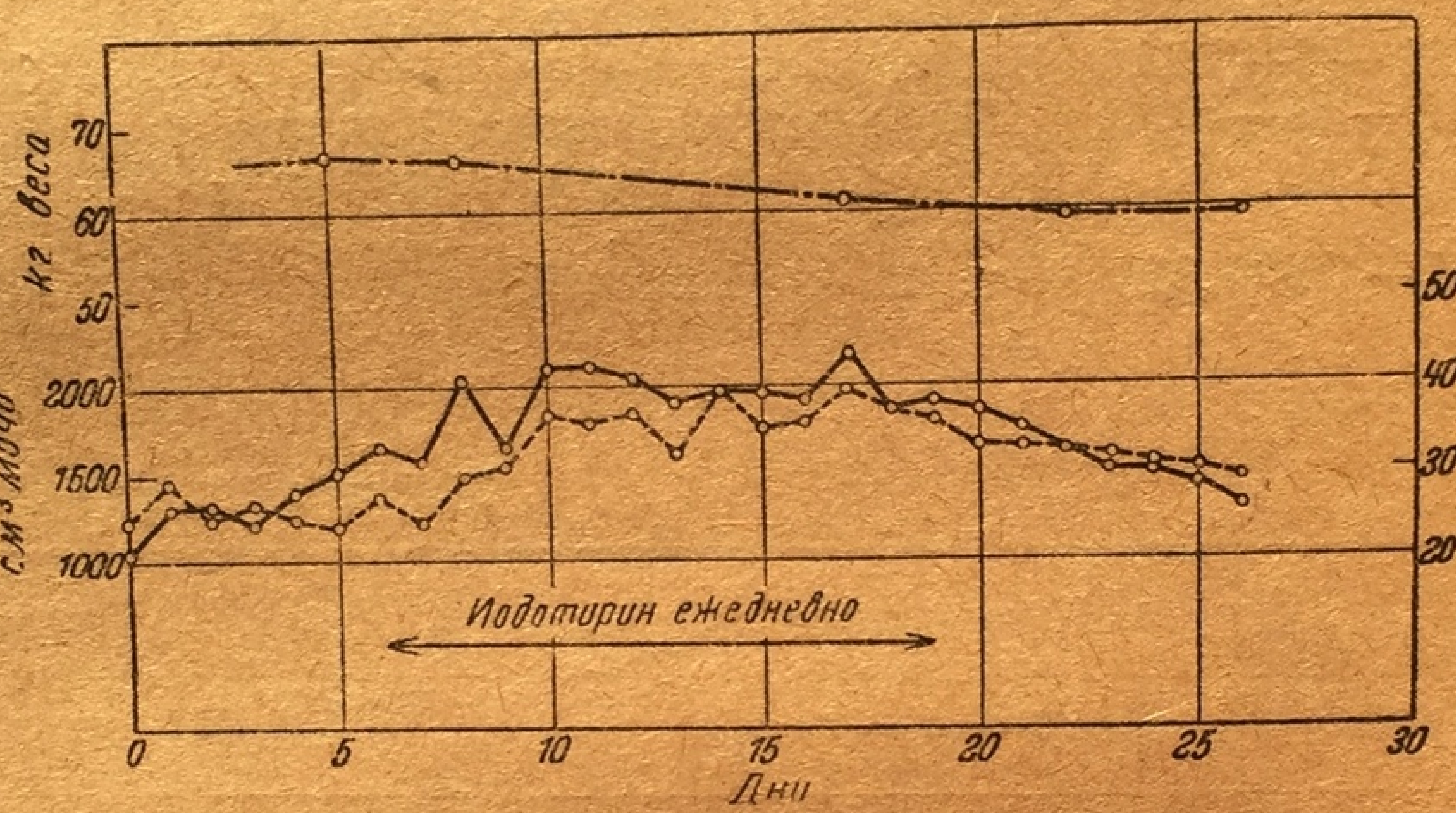


Рис. 27. Человек. Влияние иодотирина на выделение мочевины (—) и на количество мочи (———) (по Треупелю).

Как и у животных, повышенное выделение азота почти целиком выражается в увеличении выделения мочевины, в то время как выделение амиака, аминокислот, креатиновой и мочевой кислоты[1] почти не повышается. У людей также иногда наблюдается креатинурия [2].

---

[1] Schenk P., Arch. f. exper. Path., 95, 1922; Korentschewsky W. G., Z. f. exper. Path., 16, 68, 1914; Mark; Underhill; Saiki A.

[2] Gross E. G. u. Steenbock H., J. biol. Chem., 47, 45, 1921; Abelin I. u. Spichtin W., Biochem. Zschr., 228, 250, 1930; лит. Brentano C., Arch. f. exp. Path., 163, 156, 1931; лит. Boothby и сотр.

[3] Koyasako T., Fol. endocrin. jap., 6, 110, 1931.

[4] Abelin, Fontès G. et Thivolle L., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 559, 1930.

[5] Paschkis K., Klin. Wschr., 1293, 1929.

[6] Ord W. M. a. White E., Brit. Med. J., 11, 217, 1893; Mandel E., Dtsch. med. Wschr., 25, 1893; Vermehren E., там же, 1037; Dennig A., Münch. med. Wschr., 389, 464, 1895; Bleibtreu L. u. Wendelstadt H., Dtsch. med. Wschr., 346, 1895; Treupel G., Münch. med. Wschr., 117, 1896; Magnus-Levy, Andersson J. A. u. Bergman P., Skand. Arch. Physiol., 326, 1898; Benjamin E. и Reuss A., Ib. Kinderheilk., 67, 261, 1908 и др.

Размер потери азота под влиянием щитовидной железы зависит от количества подвезенных углеводов [3].

Подвоз щитовидной железы уменьшает повышенное содержание белков в крови микседематозных и содержание белков в крови здоровых [4]. Более подробные данные о белковом обмене после подвоза препаратов щитовидной железы см. у Графе [5].

### г) Углеводный обмен

**1. Удаление щитовидной железы.** Большинство исследователей находит, что толерантность к углеводам увеличивается после тиреоидектомии[6]; некоторые однако не смогли установить определенного нарушения усвоения углеводов [7]. Содержание гликогена в печени и мышцах не изменяется [8]. Повидимому не меняется содержание гликогена в сердечной мышце [9]. Голодающие и жаждущие тиреоидектомированные животные значительно дольше, чем в норме, сохраняют углеводы печени и мышц. Гликоген печени у голодающих тиреоидектомированных собак расходуется в процессе обмена медленнее, чем в норме [10]. Расщепление гликогена в переживающей печени происходит медленнее, если незадолго до смерти у животных была удалена щитовидная железа[11].

---

[1] Krause R. A. u. Cramer W., J. of Physiol., 44, XXIII, 1912; Deuel H. J. и сотр., J. of biol. Chem., 76, 407, 1928; Beumer H. u. Kornhuber B., Münch. med. Wschr., 2057, 1925; Magnus-Levy, Löhr H., Zschr. exper. Med., 53, 599, 1927; Boothby W. M. и сотр., Erg. Physiol., 24, 728, 1925; он же и сотр., J. Physiol., 74, 376, 1932.

[2] Elmer K., Zschr. exper. Med., 77, 455, 1931; см. также Palmer W. W. и сотр., J. clin. Invest., 6, 597, 1929.

[3] Cramer W. C. u. Krause R. A., Proc. roy. Soc., B. 86, 550, 1913.

[4] Deusch G., Dtsch. Arch. klin. Med., 134, 342, 1920; Frowein B., Zschr. exper. Med., 24, 162, 1912; Weil W. H. u. Bonn H. D., Arch. klin. Med., 139, 212, 1922.

[5] Grafe E., Erg. Physiol., 21, 260, 1923.

[6] McCrudy J., J. of exper. Med., 11, 798, 1909; Frontali G., Arch. internat. Physiol., 13, 432, 1913; John H. J., Endocrinol., 11, 497, 1927; Mark R. E., Pfl. Arch., 211, 521, 1926.

[7] Eppinger H., Falta W. u. Rudinger C., Zschr. klin. Med., 66, 1, 1908; 67, 380, 1909; Underhill Fr. P. u. Hilditch W. W., Amer. J. Physiol., 25, 66, 1909; он же и Saiki И., J. of biol. Chem., 5, 225, 1908—1909; он же и Blatherwick N. R., J. of biol. Chem., 18, 87, 1914; Jeanney N. W. a. Isaacson V. I., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 14, 99, 1917; Arch. Int. Med., 22, 160, 1918; Labbé M. et Vitry G., C. r. Soc. Biol., Paris, 82, 385, 1919.

[8] Britton S. W. a. Myers W. K., Amer. J. Physiol., 84, 132, 1928.

[9] Fieschi A., Zschr. f. exp. Med., 86, 387, 1933.

[10] Nitzescu J. J. et Benetato M., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 896, 1928.

[11] Siegel R., Klin. Wschr., 1069, 1929; Burn J. H. a. Marks H. P., J. of Physiol., 60, 131, 1925.

Удаление железы не вызывает закономерных изменений в содержании сахара крови[1], часто, особенно у голодающих животных, оно несколько ниже нормы.

**2. Подвоз гормона щитовидной железы**[2] обычно понижает толерантность к сахару. Однако окисление углеводов вряд ли и то лишь немного уменьшается[3].

Все авторы сходятся на том, что кормление продуктами щитовидной железы или впрыскивание тироксина глубоко нарушает содержание гликогена в организме. После подвоза запасы гликогена в печени резко падают[4]; через несколько дней можно обнаружить лишь следы гликогена (старые животные чувствительнее молодых). После прекращения подвоза гликоген снова накопляется в печени, причем количество его превышает норму[5].

Гормон щитовидной железы в меньшей мере понижает запасы гликогена мышц и лактацидогена[6]. С другой стороны, уровень гликогена сердечной мышцы резко падает[1]. Содержание гликогена в желудке, почках[2] и хрящах[3] не меняется или меняется в незначительной степени.

---

[1] Jeanney a. Isaacson, 1917; Boe G., Biochem. Zschr., 64, 450, 1914; Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 1242, 1920; 93, 877, 1925; Mark R. E., Pfl. Arch., 211, 521, 1926; Kamada A., Mitt. med. Akad. Kioto, 2, 108, 1928; Bodansky A. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. Med., 20, 195, 1923; он же, Amer. J. Physiol., 69, 498, 1928; Mansfeld G., a. Szirtes L., Arch. f. exper. Path., 130, 1, 1928; Werner G., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 926, 1929; Kusaka, Jap. J. Gastroenterol., 4, 139, 1932; см. также Günther H., Endokrinol., 4, 96, 1929.

[2] Tsubura S., Biochem. Zschr., 143, 248, 1923; Mark—Labbé et Vitry, Tütso M., по Ber. Physiol., 37, 816, 1926; Kuriyama, Th., Amer. J. Physiol., 43, 481, 1917; Cramer W. u. Krause R. A., Proc. roy. Soc., B., 86, 550, 1913; они же, J. of Physiol., 44, XXIII, 1912.

[3] Cramer W. u. McCall R., Quart. J. exper. Physiol., 12, 81, 97, 1920; Abelin J., Biochem. Zschr., 129, 6, 41, 1922; Althausen T. L. a. Thoenes E., Arch. of int. Med., 50, 46, 1932.

[4] Cramer u. Krause, Albertoni P., Arch. ital. de Biol., Pisa, 65, 63, 1916; Kuriyama Sh., Amer. J. Physiol., 43, 481, 1917; Herring P. T., Quart. J. exper. Physiol., 11, 231, 1917; Parhon M., J. Physiol. et Path. gén., 15, 75, 1918; 19, 198, 1921; он же, C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 140, 1920; Abelin J. и сотр., Biochem. Zschr., 102, 39, 1920; Endocrinol., 2, 248, 1928; Ehrismann O., Arch. f. exper. Path., 121, 299, 1927; Fukui F., Pfl. Arch., 210, 410, 1925; Bösl O., Biochem. Zschr., 202, 299, 1928; Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 219, 588, 1928; они же, Zschr. exper. Med., 68, 1, 1929; 72, 472, 1930; Haendel M. u. Munilla A., Biochem. Zschr., 212, 35, 1929; Dresel K. u. Goldner M., Verhdl. deutsch. Ges. inn. Med., 41, 534, 1929; Kugelmann B., Klin. Wschr., 1533, 1930; Murao K., Fol. endocrin. jap., 6, 58, 118, 1930—1931; Khittel G. и сотр., Zschr. exper. Med., 76, 362, 1931; Stockheim W., Pfl. Arch., 228, 469, 1931; Lawrence R. D. a. McCance R. A., Biochem. L., 25, 570, 1931; Althausen a. Thoenes, Schittenhelm A. u. Eisler B., Zschr. exper. Med., 86, 383, 1933; Bong E., Pfl. Arch., 232, 482, 1933.

[5] Kuriyama.

[6] Albertoni, Abderhalden a. Wertheimer, Cramer W., McCall R., Quart. J. exper. Physiol., 11, 59, 1917; Hoet J. P. a. Marks H. P., Proc. roy. Soc., B., 100, 72, 1926; Parhon, Bösl. Haendel, a. Munilla, Irving L., Deuticke H. J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 559, 1927; Murao,

Голод[4] почти не влияет на содержание гликогена в печени и сердце гипертиреотичных животных; наряду с этим понижается содержание гликогена в скелетных мышцах, которое менее подвержено колебаниям под влиянием гормона щитовидной железы. В соответствии с этим подвоз щитовидной железы голодающим животным[5] лишь незначительно влияет на содержание гликогена в органах.

Обильная пища может затормозить потерю гликогена печенью. Подвозом жира в начале опыта при одновременной даче углеводов удалось даже совершенно избежать потери крысами печеночного гликогена под влиянием щитовидной железы. Можно достичь того же эфекта дачей казеина и пищи, богатой витаминами[6].

Абдергальдену и Вертгеймеру не удалось добиться повышения содержания гликогена дачей декстрозы или левулезы, молочной или пировиноградной кислоты крысам с пониженным содержанием гликогена во всем организме вследствие длительных впрыскиваний тироксина.

Незначительно увеличивает количество гликогена лишь аланин. Жир также не способствует образованию гликогена из виноградного сахара. С другой стороны, у гипертиреоидных морских свинок удалось установить образование гликогена из виноградного сахара, но содержание гликогена в сердечной мышце не увеличивалось[7].

Уменьшение содержания гликогена в печени является следствием ослабления способности к синтезу гликогена[8]. Крамер

---

Brentano C., Arch. f. exper. Path., 163, 156, 1931; Stockheim, Lawrence a. McCance, Buell M. V. и сотр., J. of biol. Chem., 98, 645, 1932; Andrus C., Amer. Heart J., 8, 66, 1932—1933; Schittenhelm a. Eisler.

[1] Haendel et Munilla, Defauw J., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 228, 1930; Stockheim—Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 72, 472, 1930; Rake G. a. McEachern D., J. of exper. Med., 54, 23, 1931; Lawrence a. McCance, Buell, Michelazzi A. M., Pathologica, 24, 623, 1932; Andrus, Fieschi A., Zschr. exper. Med., 86, 389, 413, 1933.

[2] Lawrence a. McCance.

[3] Schittenhelm u. Eisler.

[4] Lawrence a. McCance, Stockheim.

[5] Stockheim, см. также Althausen a. Thoenes.

[6] Abelin I. и сотр., Biochem. Zschr., 174, 232, 1926; 228, 165, 189, 211, 1930; см. против Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 68, 1, 1929; см. также Knittel G. и сотр., Zschr. exper. Med., 76, 362, 1931; Magistris H., C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 397, 1932; он же, Rev. Soc. Argent. Biol., 8, 297, 1932.

[7] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 72, 472, 1930.

[8] Cramer u. Krause; он же и McCall, Kuriyama, Abelin и сотр., Lawrende a. McCance; см. также Buell и сотр.

и Мак Кол причиной этого ослабления считают увеличенное окисление белков после подвоза железы. К этому присоединяется повышенная тенденция к расщеплению гликогена[1]. Искусственно питаемая изолированная печень животных, получавших тироксин, теряет гликоген скорее, чем изолированная печень нормальных животных.

Как и следовало предполагать, повышающее окислительные процессы действие щитовидной железы не теряется, если животное предварительно потеряло гликоген вследствие флоридзинового отравления[2].

Не удалось определить разницы между содержанием сахара в сердечной мышце и скелетной мускулатуре кролика, получавшего тироксин, и сердце нормальных животных[3]. После кормления щитовидной железой замечается крайне незначительное повышение уровня сахара в крови[4]. Тироксин также лишь незначительно увеличивает содержание сахара в крови нормальных и тиреоидектомированных животных[5].

Даже при максимальном повышении обмена не наблюдается гликозурии. Возможно, что гликозурия, появляющаяся после длительного кормления большими количествами щитовидной железы, зависит от повреждения инсулярной ткани.

При длительном кормлении щитовидной железой после предварительного исчезновения гликогена печени уровень сахара крови у кролика резко падает и животное погибает при явлении гипогликемических судорог[6].

Впрыскивание тироксина кроликам понижает общее содержание углерода в крови и уменьшает способность крови поглощать инфракрасные лучи. Поглощение инфракрасных лучей печенью увеличивается после впрыскивания тироксина[7].

Гликолиз крови вне организма не изменяется от прибавления вытяжки щитовидной железы[8]. Подвоз тироксина лишь незначительно повышает уровень сахара крови у человека[1]. Не удалось доказать изменения скорости окисления декстрозы после дачи щитовидной железы внутрь[2].

---

[1] Marks H. P., J. of Physiol., 60, 402, 1925.

[2] Horrisberger W., Biochem. Zschr., 121, 64, 1921.

[3] Andrus.

[4] Kuriyama, Nakahayashi Sh. u. Abelin J., Biochem. Zschr., 147, 544, 1924; Mark, Boe, Kamada, Kamimura N., Mitt. med. Fak., Tokio, 23, 1919; no Tsubura, Tsubura S., Biochem., Zschr., 143, 248, 1923; Hoshi T., Tohoku, J. exper. Med., 7, 422, 1926; Shpiner L. B., Amer. J. Physiol., 83, 135, 1927; Hancher H. G., Amer. J. Physiol., 75, 1, 1926; Parhon C. I. et Derevici H., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 246, 1928; см. также Günther—Stockholm W., Pfl. Arch., 228, 469, 1931.

[5] Bodansky A. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 498, 1924; Sundberg G. A., Studien über die Blutzuckerregulation, Stockholm, 1925; Parhon C. I. и Derevici H., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 225, 1931; Zunz E. et La Barbe J., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 225, 1931; они же, Arch. internat. de Physiol., 35, 286, 1932; Bong.

[6] Burn J. H. a. Marks H. P., J. of Physiol., 60, 131, 1925; Marks.

[7] Gigon A. u. Noverraz M., Zschr. exper. Med., 71, 525, 1930.

[8] Mackenzie G. M., J. of exper. Med., 22, 757, 1915.

### д) Жировой обмен

После удаления щитовидной железы развивается наклонность к увеличению количества жира в организме, однако ни в коем случае не развивается выраженного ожирения. Содержание жира и липоидов в крови увеличивается[3]. Было отмечено повышение количества холестерина в крови и надпочечниках после тиреоидектомии, что повидимому является следствием задержки расщепления холестерина[4]. В опытах Кунде содержание холестерина в крови тиреоидектомированных кроликов равнялось 175—190 мг на 100 см$^3$ крови, т. е. на 100% выше нормы.

После подвоза щитовидной железы или тироксина наблюдается резкая потеря жира[5]. Потеря мышечного жира может достигнуть 70% нормы. В жировом депо крысы, значительно уменьшенном длительным кормлением тироксином, количество ненасыщенных жирных кислот увеличено[6]. В части опытов дыхательный коефициент указывал на повышенное окисление жиров[7].

Данные о жире печени противоречивы; в некоторых опытах тироксин у крыс вызывал значительную жировую инфильтрацию печеночных клеток[8], в других же у крыс и собак не было установлено ожирения печени[9]. Кормление щитовидной железой незначительно понижает уровень холестерина в крови собак[1], оно понижает содержание холестерина в крови гипотиреотичных и нормальных кроликов[2]. Содержание холестерина повышено в печени морских свинок, кормленных щитовидной железой[3]; содержание холестерина в сердце понижено[4].

---

[1] Lõhr H., Zschr. exper. Med., 53, 599, 1926.

[2] Holm K., Zschr. exper. Med., 37, 52, 1923.

[3] Heckscher H., Biochem. Zschr., 158, 417, 422, 1925; Baumann E. J. a. Holly O. M., Amer. J. Physiol., 75, 618, 1925; Werner G. H., Soc. Biol., Paris, 100, 928, 1929; Sakurai Sh., Jap. J. exper. Med., 9, 15, 1930; Nakazawa M., Fol. endocrin. jap., 6, 66, 1930; Parhon C. I. u. Ornstein I., C. r. Soc. Biol., Paris, 109, 901, 1932.

[4] Rémond A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 91, 445, 1924; Heckscher H., Biochem. Zschr., 158, 417, 1925; Onizawa J., J. of Biochem., 10, 426, 1929; Kusaka, Kunde M. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 99, 469, 1932; см. также Turner K. B. u. Khayat G. B., J. of exper. Med., 58, 127, 1933. Дальнейшую литературу см. у Duncan A. G., J. ment. Sci., 77, 332, 1931.

[5] Abelin I. u. Kürsteiner P., Biochem. Zschr., 198, 19, 1928; Kommerell B., Biochem. Zschr., 208, 112, 1929; Omura S., Fol. endocrin. jap., 5, 118, 1930; Nakazawa M., там же, 6, 82, 1931.

[6] Reed L. L. и сотр., J. biol. Chem., 96, 313, 1932.

[7] Voit, Kommerell, Boothby W. M. и сотр., J. of Physiol., 74, 376, 1932; см. также Baba T., Tokohu, J. exper. Med., 17, 154, 1931.

[8] Oshima, Zschr. exper. Med., 64, 694, 1929.

[9] Abelin I. и сотр., Biochem. Zschr., 174, 232, 1926; 198, 19, 1928; Stockheim.

Кормление щитовидной железой задерживает атероматоз, вызываемый подвозом холестерина[5]. Турнер сравнивал влияние порошка щитовидной железы и тироксина на холестериновый атероматоз; при этом оказалось, что внутривенное впрыскивание тироксина в дозах, примерно соответствующих количеству порошка, данного внутрь, обладает менее верным действием.

По Турнеру и Кая дача внутрь холестерина и больших доз иодистого калия не приводит у нормального кролика к повышению содержания холестерина в крови и при этом не наблюдается атероматозных изменений в сосудах. При одновременной даче иодистого калия и холестерина тиреоидектомированным животным уровень холестерина в крови подымался и иодистый калий не препятствовал образованию атероматоза.

Со времени наблюдений Лейхтенштерна[6], согласно которым ожирелые резко теряют в весе при даче щитовидной железы, дача гормона применяется для лечения ожирения.

После подвоза щитовидной железы количество жира в крови уменьшается[7].

Еще Магнус-Леви[8] указал, что потеря веса при лечении ожирения в большей части падает на потерю воды и белков. Подвоз веществ щитовидной железы лишь в незначительной мере вызывает истинное обезжиривание (подробнее см. у Графе[9]).

### е) Промежуточный обмен

У собак и крыс после подвоза щитовидной железы наблюдается резкое повышение выделения β-оксибутировой и ацетоуксусной кислот[1]. После добавления примерно 1 г тироксина обычно повышается образование ацетальдегида в кашице из печени кролика, предоставленной аутолизу, на 6 — 7³/₄ часа[2].

---

[1] Trifon N., C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 233, 1929.

[2] Westra J. J. u. Kunde M. M., Proc. Soc. exper. Biol. Med., 29, 677, 1932; они же, Amer. J. Physiol., 103, 1, 1933.

[3] Sakai H., Biochem. Zschr., 216, 32, 1929.

[4] Parhon C. I. et Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 113, 1932.

[5] Murata по Shapiro Sh., J. of exper. Med., 45, 595, 1927; Turner K. B., там же, 58, 115, 1933; он же и Khayat G. B., там же, 127; Friedland I. B., Zschr. exper. Med., 87, 683, 1933.

[6] Leichtenstern G., Dtsch. med. Wschr., 1894, 1932; Wendelstadt, там же, 1934; York-Davies N. E., Brit. med. J., 11, 42, 158, 1894; см. также Thiele O. u. Nohring G., Zschr. klin. Med., 30, 41, 1896; Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 258, 1897.

[7] Bing H. J. u. Heckscher H., Biochem. Zschr., 162, 32, 1925; Parhon C. I. u. Ornstein I., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 303, 1931.

[8] Magnus-Levy.

[9] Grafe E., Die patholog. Physiol. des Gesamtstoff-und Kraftwechsels, München, 1923; Thannhauser S. J., Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten, Berlin, 1929.

Содержание молочной кислоты в головастиках, находящихся в течение 24 суток под влиянием тироксина, на 50% выше, чем у контрольных животных[3].

После впрыскивания тироксина содержание молочной кислоты в крови кролика несколько повышается параллельно увеличению потребления кислорода[4]. Содержание молочной кислоты в крови базедовиков при покое находится на верхней границе нормы. Однако даже незначительная работа, не изменяющая уровня молочной кислоты в крови здоровых, вызывает у базедовиков заметный подъем[5].

Като[6] подробно исследовал изменение уровня молочной кислоты в крови после столбняка мышц конечности кроликов, искусственно гипертиреодированных кормлением порошком щитовидной железы. При помощи фарадического раздражения седалищного нерва, длившегося 5 минут, содержание молочной кислоты в артериальной крови нормального животного было повышено на время раздражения с 16,84 на 22,45 мг% (в среднем на 5 опытов); через 30 минут после начала раздражения снова наблюдались исходные величины. У гипертиреоитичных животных содержание молочной кислоты подымалось во время раздражения с 18,88 до 27,24 мг%; через 30, 70 и 90 минут после начала раздражения соответственно наблюдалось 24,88, 27,04 и 26,23 мг%, т. е. почти те же цифры, что и в конце периода раздражения.

После длительного подвоза тироксина содержание молочной кислоты в сердечной мышце кролика отчасти было так же высоко, отчасти несколько выше, чем у нормальных животных[7]. Содержание нерастворимого в кислотах общего фосфора и деление фосфора на отдельные фракции не меняется при отравлении тироксином[8]. При тяжелом отравлении продуктами щитовидной железы повидимому падает содержание фосфора в сердце кроликов и кошек[1]. Скелетные мышцы животных, погибших вследствие отравления щитовидной железой, коченеют поразительно быстро[2]. При легком гипертиреозе вследствие подвоза тироксина содержание молочной кислоты в скелетных мышцах кошек и кроликов несколько повышено; при тяжелом отравлении оно резко понижено[3]. В измельченных мышцах кроликов, погибших после подвоза щитовидной железы, не образуется гексозо-фосфорнокислого эфира[4].

---

[1] Nakano Y. по Ber. Physiol., 39, 217, 1927; Abelin I. u.
Jordi A., Zschr. exper. Med., 68, 20, 1929.

[2] Simon A., Biochem. Zschr., 189, 265, 1927.

[3] Haffner F., Klin. Wschr., 1927, 1932.

[4] Eichler O. u. Sanders R., Klin. Wschr., 1618, 1930.

[5] Dresel K. и сотр., Klin. Wschr., 294, 1929; König W., Klin.
Wschr., 634, 1929; Bier A., Klin. Wschr., 1306, 1929; Mohos E. u.
Scholt A., Dtsch. Arch. klin. Med., 171, 397, 1931; Thaddea S. u.
Waly A., Zschr. klin. Med., 124, 15, 1933 и др.

[6] Kato K., Tokohu, J. exper. Med., 21, 257, 1933.

[7] McEachern D. и сотр., J. clin. Invest., 9, 16, 1930; Andrus
E. C., Amer. Heart J., 8, 66, 1932.

[8] Buell M. V. a. Strauss M. B., J. of biol. Chem., 97, LXV,
1932; Buell M. V. и сотр., там же, 98, 645, 1932.

Под влиянием подвоза тироксина отравление монобромуксусной кислотой не может полностью подавить образование молочной кислоты в мышце[5].

В мышцах кошек, отравленных тироксином, содержание общего нерастворимого в кислотах фосфора ниже нормы. Относительное распределение на отдельные фракции не изменяется.

При аутолизе сердечной мышцы гипертиреоитичных кошек не удалось установить разницы в образовании молочной кислоты и содержании нерастворимых в кислотах фосфорных соединений по сравнению с нормальной сердечной мышцей[6].

Напротив, при аутолизе скелетной мускулатуры тех же кошек образование молочной кислоты казалось резко пониженным. Так например по данным Бюлля и его сотрудников в мышцах гипертиреоитичных животных образуется лишь 20—30% нормального количества молочной кислоты. Даже после небольших доз тироксина, едва меняющих содержание гликогена в мышцах, образование молочной кислоты при аутолизе уже резко понижается. При аутолизе мышц гипертиреоитичных животных не наблюдается образования гексозо-фосфорнокислого эфира. Образование неорганического фосфора из фосфатов происходит с той же скоростью, что в нормальных мышцах.

По Бругшу и Горстерсу[7] дифосфорнокислый эфир гексозы лучше расщепляется в изолированной печени тиреоидектомированной собаки, чем в нормальной.

### ж) Центральная нервная система

Лишь немногие исследователи занимались анализом влияния тиреоидектомии на психические функции млекопитающих.

---

[1] Buell и сотр., Fieschi A. e Gavazzeti M., Riv. pat. sper., 9, 19, 1932.

[2] Hoet J. P. u. Marks H. P., Proc. roy. Soc., London, 100, 72, 1926; Rake G. a. McEachern D., J. of exper. Med., 54, 23, 1931.

[3] Irvine J. a. Deuticke H. J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 559, 1927; Andrus по Buell и сотр., Buell и сотр.

[4] Irvine a, Deuticke.

[5] Freund H., Dtsch. med. Wschr., 1229, 1931.

[6] Buell и сотр.

[7] Brugsch Th. u. Horster H., Biochem. Zschr., 155, 459, 1925.

Невозможно установить, в какой доле уменьшение работоспособности центральной нервной системы участвует в общем уменьшении физической активности млекопитающих[1], наблюдающейся после полной или почти полной тиреоидектомии[3]. По Лиделю и Симсону[2] у тиреоидектомированных овец понижена реакция на пищу и стремление к бегству при испуге[5], но сохраняется желание убежать после фарадического раздражения и стадный инстинкт.

Можно доказать, что у собак и кур[3] условные рефлексы труднее вызываются после удаления щитовидной железы; подвоз же небольших количеств железы повышает силу условных рефлексов и уменьшает латентный период, т. е. улучшает реактивные способности полушарий. У тиреоидектомированных кроликов исчезает рефлекторное сокращение кожных мышц при прикосновении к спине[4]. При кормлении щитовидной железой рефлекс возобновляется после латентного периода в 2—3 недели.

По Попову и Кудрявцеву[5], а также Едловскому[6] кормление щитовидной железой сильнее влияет на обмен децеребрированных голубей, кур и морских свинок, чем у нормальных животных; время до смерти короче. Связь между децеребрированием и усилением действия щитовидной железы неизвестна.

Длительный подвоз щитовидной железы вызывает у крыс тетанические состояния, природа которых неизвестна[7].

### з) Кровообращение

**1. Удаление щитовидной железы.** Пока еще нет точных наблюдений об изменениях кровообращения животных, тиреоидектомированных в молодости. По Жандeлиз и Паризо[8] и др. кровяное давление у них падает. При кровяном давлении контрольных животных 90—125 (в среднем 110) мм ртути у животных того же помета тиреоидектомированных 1—8 месяцев назад давление было на уровне 60—97 (в среднем 79) мм ртути.

---

[1] Lidell H. S. a. Simpson E. D., Amer. J. Physiol., 72, 63, 1925; Richter C. P., Endocrinol., 17, 73, 1933 и др.

[2] Lidell H. S., Quart. J. exper. Physiol., 13, 191, 1923; Amer. J. Physiol., 72, 221, 1925; 75, 579, 1926.

[3] Zawadowsky B. M. и сотр., Zschr. veggl. Physiol., 9, 113, 1929; 16, 89, 1932; Pfl. Arch., 220, 155, 1928 (лит.); 223, 534, 549, 1929; Asimoff G., там же, 350; см. также Crisler G. и сотр., Am. J. Physiol., 103, 68, 1933.

[4] Kunde M. M. a. Neville M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 776, 1929; они же, Amer. J. Physiol., 92, 457, 1930.

[5] Popow N. A. u. Kudrjawzew A. A., Pfl. Arch., 223, 329, 1929.

[6] Jedlowski P., Arch. del. Istit. Biochem. ital., 4, 9, 1932.

[7] Cameron A. T., Quart. J. exper. Physiol., Suppl., 78, 1923; он же и Carmichael J., цит. стр. 39, сноска 4.

[8] Jeandelize P. et Parisot J., C. r. Soc. Biol., Paris, 65, 777, 1908; J. Physiol. et Path. gen., 12, 331, 1910.

На основании имеющихся наблюдений нельзя судить, изменяет ли тиреоидектомия чувствительность кошек и кроликов к внутривенным вливаниям строфантина[1].

Изолированное сердце морских свинок, тиреоидектомированных задолго до смерти, обладает нормальной чувствительностью к строфантину, действие же кофеина и адреналина ослаблено[2].

Тиреоидектомия ослабляет деятельность ретикуло-эндотелиальной системы[3].

**2. Подвоз гормона щитовидной железы.** После подвоза щитовидной железы или впрыскивания тироксина пульс млекопитающих ускоряется[4]. Это ускорение особенно выражено у собак. При резком гипертиреозе наблюдается мерцание предсердий[5]. Не доказано, что животные с удаленным ganglion stellatum относятся к отравлению веществами щитовидной железы иначе, чем нормальные животные[6]. У кроликов и морских свинок тахикардия иногда отсутствует[7]. Частота биений изолированного сердца собак и кроликов, предварительно обработанных тироксином, выше, чем у нормальных животных[8].

Частота пульса у человека может повыситься до 120 ударов в минуту, как после длительного потребления щитовидной железы[9], так и после больших доз тироксина[10].

---

[1] Lendle L., Arch. f. exper. Path., 169, 392, 1933; Freund H., там же, 167, 73, 1932.

[2] König W., Arch. f. exper. Path., 134, 29, 36, 1928.

[3] Jaffé R. H., Zschr. exper. Med., 62, 538, 1928.

[4] Lanz O., Dtsch. med. Wschr., 597, 1895; Hellin D., Arch. f. exper. Path., 40, 121, 1898; Georgiewsky W., Zschr. klin. Med., 28, 153, 1897; Fürth O. v. u. Schwarz K., Pfl. Arch., 124, 113, 1908; Carlson A. J. и сотр., Amer. J. Physiol., 30, 129, 1912; Albertoni P., Arch. ital. de Biol., Pisa, 65, 63, 1916; Mark R. E., Pfl. Arch., 209, 437, 1925; Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927; Parhon C. I. et Derevici H., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 386, 1931; Priestley J. T. и сотр., Amer. J. Physiol., 98, 357, 1931; Lewis J. K. a. McEachern D., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 504, 1931; Rake a. McCachern, Yater W. M., Amer. J. Physiol., 98, 338, 1931; он же, Amer. Heart J., 8, 1, 143, 1932; Andrus E. C., там же, 66, Menne F. R. и сотр.

[5] Enderlen E. u. Bohnenkamp H., Dtsch. Zschr. Chir., 200, 129, 1927; Kunde.

[6] McIntyre M., Amer. J. Physiol., 99, 261, 1931—1932.

[7] Albertoni, Herzfeld E., Zschr. exper. Med., 53, 332, 1926 и др.

[8] См. стр. 96 сноски 1—4.

[9] Dennig A., Münch. med. Wschr., 464, 1895; Andersson J. A. u. Bergman P., Skand. Arch. Physiol., 8, 326, 1898; Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 268, 1897.

[10] Harington Ch. R., Biochem. J., 20, 293, 1926; Nothmann N. u. Parade G. W., Klin. Wschr., 699, 1929; Schnieder E. A., Dysch. med. Wschr., 1561, 1928; Swingle W. W. и сотр., Amer. J. Physiol., 70, 208, 1924.

Как было указано выше, после длительного лечения щитовидной железой, ведущего к гипертиреотическим явлениям, развивается гипертрофия сердца[1]. По Смиту и Мэк Кею[2] у гипертиреотичных крыс существует пропорциональность между высотой основного обмена и относительным весом сердца.

Мы не будем останавливаться на более старых работах[3] о влиянии вытяжек из железы на кровяное давление, так как авторы этих исследований применяли неочищенные препараты, содержавшие неспецифические вещества (переходящие в вытяжку), влияющие на гладкую мускулатуру. После внутривенного впрыскивания тиреоглобулина или тироксина кровяное давление не изменяется[4]. Необходимы еще более подробные исследования для того, чтобы выяснить, влияет ли длительный подвоз щитовидной железы на кровяное давление. В опытах Тренделенбурга кровяное давление повидимому повышалось. С другой стороны, Альбертини и Лану наблюдали у кроликов понижение давления. После длительного кормления щитовидной железой в сосудах кроликов были отмечены склеротические изменения media[5].

Кошки, предварительно получавшие тироксин, были менее чувствительны к действию наперстянки[6], с другой стороны, по Фрейнду[7] ядовитость строфантина увеличивается тироксином. На изолированном сердце морских свинок, получавших тироксин, не было отмечено изменения действия наперстянки; влияние кофеина усилено[7]. Изолированное предсердие гипертиреотического кролика более чувствительно к недостатку кислорода и сильнее отравляется лактатом натрия, чем нормальное предсердие[8]; повидимому это зависит от того, что оно как и изолированное сердце в целом, сокращается чаще, чем нормальное предсердие.

### и) Дыхание

Удаление щитовидной железы замедляет дыхание[9].

В литературе имеются многократные указания[10] на то, что при интенсивном лечении щитовидной железы дыхание учащается, а иногда наступает одышка. У двух кроликов, получавших тироксин, Ландольд[1] при наружной температуре в 22° отметил частоту дыхания в 126—132 в минуту против 54, 60, 86 у трех контрольных животных.

---

[1] См. против Rake и McEachern, Menne и сотр.

[2] Smith Fr. M. a. MacKay E. A., J. of exper. Med., 55, 903, 1932, 1.

[3] См. у Fawcett G. G. и сотр., Amer. J. Physiol., 36, 113, 1915.

[4] Krayer O. n. Sato G., Arch. f. exper. Path., 158, 67, 1928.

[5] Friedland J. B., Zschr. exper. Med., 87, 683, 1933.

[6] Braun L., Zschr. exper. Med., 68, 106, 1929; см. также Lendle.

[7] Stoye M., Arch. f. exper. Path., 156, 183, 1930. См. также Freund H., Dtsch. med. Wschr., 1929, 1931; он же, Verh. dtsch. pharmak. Ges., 73, 1932.

[8] McEachern D. и сотр., J. clin. Invest., 9, 16, 1930.

[9] Haushalter P. et Jeandelize P., C. r. Soc. Biol., Paris, 54, 597, 1902; Newton F. C., Amer. J. Physiol., 71, 12, 1924.

[10] Так у Albertoni, см. также Truedell C. L., Amer. J. Physiol., 76, 20, 1926; Bergwall A. u. Kuschincky G., Arch. f.

Кунде[2] указывает, что у гипотиреотических собак частота дыханий может утроиться и даже учетвериться.

После предварительной дачи тироксина (0,02 г на 1 кг) морфий не так резко уменьшает частоту дыхания у кролика, а период замедленного дыхания короче, чем у нормальных животных. Большие же дозы морфия (0,1 г/кг) действуют так же, как у здоровых животных[3].

### к) Гладкая мускулатура кишечника и матки

Тиреоидектомия не уменьшает у собак голодных движений желудка[4].

Из вышеуказанных соображений мы не остановимся на работах о влиянии вытяжек щитовидной железы на движение кишечника и матки. Тироксин не имеет определенного влияния на изолированную тонкую кишку кролика[5]. Тироксин тормозит тонус изолированной матки морской свинки[6].

Хронический подвоз щитовидной железы усиливает голодные движения желудка[7], опорожнение желудка происходит быстрее; продвижение содержимого тонких кишок ускоряется[8]. Так например обычно у нормальной собаки восходящая кишка начинает наполняться через 5 часов, у собак же, кормленных железой,—через 3—4 часа; это возбуждение деятельности пищеварительного канала заметно и после поддиафрагмальной ваготонии, резко замедляющей деятельность желудка и кишок[9].

У морских свинок, кормленных щитовидной железой или получавших тироксин под кожу, спонтанные движения вырезанной матки более оживленны[10], точно так же у кроликов,

---

exper. Path., 162, 169, 1931; Parhon C. I. et Derevici H., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 386, 1931.

[1] Landolt H., Zschr. Biol., 90, 327, 1930.

[2] Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927.

[3] Glaubach S. u. Pick E. P., Arch. f. exper. Path., 151, 341, 1930.

[4] Kratinoff A. G. u. Kratinoff P. N., Zschr. exper. Med., 64, 397, 1929.

[5] Hammett F. S., Amer. J. Physiol., 56, 386, 1921; Sharpey-Schafer E., Quart. J. exper. Physiol., 13, 131, 1923; Krayer и Sato.

[6] Tóth A., Endokrinol., 2, 93, 1928.

[7] Kratinoff A., Zschr. exper. Med., 64, 376, 1929; Fetter D. a. Carlson A. J., Amer. J. Physiol., 101, 598, 1932; Fetter D., Barron L. E. a. Carlson A. J., там же, 605.

[8] Fetter u. Carlson.

[9] Fetter, Barron и Carlson.

[10] Tóth.

получавших порошок щитовидной железы, движения изолированной кишки усилены[1].

### л) Автономная нервная система

Цион[2] впервые указал, что подвоз вытяжки из щитовидной железы в кровяное русло немедленно изменяет возбудимость автономной нервной системы. По его данным после впрыскивания иодотирина раздражение блуждающего нерва сильнее влияет на частоту пульса, в то время как удаление щитовидной железы вызывает какофонию регуляторов сердечной деятельности, а именно уменьшение возбудимости vagus и depressor и увеличение возбудимости симпатической системы. Кроме того иодотирин повидимому устраняет паралич vagus, вызываемый атропином или никотином. Ашер и его сотрудники[3] не смогли, правда, подтвердить данные Циона о повышенной возбудимости depressor иодотирином, но они получили тот же эффект после подвоза экстракта щитовидной железы. Ашер и его сотрудники построили свой метод доказательства выделения гормона из щитовидной железы на посылке, согласно которой гормон повышает возбудимость depressor, и дальнейших предположениях, что он оказывает то же действие на vagus и splanchnicus.

С другой стороны, Фюрт и Шварц[4] не нашли после впрыскиваний иодотирина повышения возбудимости vagus и depressor. Другие авторы[5] также не смогли убедиться в справедливости выводов Циона. Шарпей-Шеффер не отметил определенного усиления возбудимости depressor после подвоза экстракта железы. Другие контрольные опыты[6] в большинстве случаев также не отмечали повышенной возбудимости depressor, vagus, chordae, splanchnicus и sympathicus после впрыскизания теплокровным экстракта щитовидной железы или тироксина.

---

[1] Tada S., Tohoku, J. exper. Med., 15, 419, 1930.

[2] Cyon E. v., Pfl. Arch., 70, 126, 1898; 73, 42, 1898; см. он же и Oswald A., там же, 83, 199, 1901; Oswald A., там же, 164, 506, 1916; 166, 169, 1917; Coronedi G., Arch. internat. Pharmacodyn., 23, 353, 1913.

[3] Asher L. и Flack M., Zschr. Biol., 55, 83, 1910; он же и Rodt W. E. v., Zbl. Physiol., 26, 223, 1913; он же, Dtsch. med. Wschr., 1028, 1916.

[4] Fürth O. v. и Schwarz J., Pfl. Arch., 124, 113, 1908.

[5] Gley E., J. Physiol. et Path. gen., 13, 955, 1911; Sharpey-Schafer E., Endocrin. Org., 1, 43, 1924.

[6] Fleischmann, Verh. Kongr. inn. Med., 28, 231, 1911; Majewsky W. E., Zschr. Biol., 85, 342, 1926; Herzfeld E., Zschr. exper. Med., 55, 332, 1926; Babkin и Dreyer, Krayer u. Dreyer, по Krayer O. и Sato O., Arch. f. exper. Path., 128, 67, 1927; Feldberg W. и Schilf E., там же, 124, 94, 1927; Flatow E. и Morimotov M., там же, 131, 127, 1928; Dryerre H., Quart. J. exper. Physiol., Suppl., 110, 1923; 19, 61, 1928.

При раздражении изолированного сердца лягушки[1] электричеством также не было отмечено повышения возбудимости vagus под влиянием тироксина.

Также противоречивы указания о влиянии инъекции экстракта щитовидной железы, иодтирина, иодтиреоглобулина и растворов тироксина на силу действия ядов, влияющих на парасимпатическую или симпатическую систему. В острых опытах не удается с уверенностью доказать повышения влияния адреналина. После подвоза щитовидной железы никотин[2] резче ускоряет пульс. Повидимому после подвоза тироксина усиливается также действие пилокарпина, холина и других средств, влияющих на parasympaticus[3] (частота пульса, перистальтика). Контрольные опыты[4] не подтвердили данных, согласно которым впрыскивания экстракта щитовидной железы устраняют парализующее действие атропина[5].

Тренделенбург и Фогт[6] не видели определенных изменений кровяного давления после раздражения vagus и введения адреналина или ацетилхолина в связи с внутривенными впрыскиваниями тироксина.

На основании всего вышесказанного можно утверждать, что гормон щитовидной железы не вызывает острых изменений в возбудимости автономной нервной системы. До настоящего времени было проведено лишь мало опытов над возбудимостью автономной нервной системы животных с давней недостаточностью щитовидной железы или гипертиреозом. В первом случае у собак повидимому ослабляется действие адреналина и усиливается влияние ацетилхолина на кровяное давление и кровообращение. Кормление щитовидной железой и подвоз тироксина действуют на автономные нервы, регулирующие кровообращение, в обратном направлении[7]. Длительное кормление большими количествами щитовидной железы по Альбертони[8] резко понижает электрическую возбудимость блуждающего нерва у собак.

---

[1] Waldenström J., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 1681, 1928.

[2] Herzfeld.

[3] Oswald A., Klin. Wschr., 1063, 1925; Krontowksi по Ber. Physiol., 19, 218, 1923; Reynolds Ch., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 771, 1928; Kalnins V., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 800, 802, 1928.

[4] Fenyvessy B. v., Wien. klin. Wschr., 6, 1900 и др.

[5] v. Cyon, Kraus F. u. Friedenthal H., Berl. klin. Wschr., 1709, 1908; Fleischmann.

[6] Trendelenburg P. u. Vogt M., Неопубликованные опыты.

[7] Schliephake E., Arch. f. exper. Path., 132, 349, 1928; Kö- nigW., Arch. f. exper. Path., 128, 67, 1928; Blau N. F. u. McNamara H., Proc. Soc. exper., Biol. a. Med., 27, 997, 1930; Kobayashi S. по Ber. Physiol., 63, 504, 1932.

[8] Albertoni P., Arch. ital. de Biol., Pisa, 65, 63, 1916.

У тиреоидектомированных кроликов длительность сужения зрачка на свет повидимому больше, чем у нормальных контрольных животных; впрыскивание тироксина уменьшает период сокращения [1]. По Эппингеру и его сотрудникам [2] у тиреоидектомированных собак ослаблено миотическое влияние пилокарпина. По Ашеру [3] влияние атропина на зрачок тиреоидектомированных кроликов продолжается дольше, чем у нормальных животных. Мидриатическое действие гоматропина проявляется резче и более длительно у микседематозных детей и у взрослых с гипотиреотическими явлениями, чем у здоровых взрослых [4].

За постепенно развивающееся повышение возбудимости органов, иннервируемых симпатической нервной системой, говорят не только опыты с адреналином, упоминаемые ниже, и симптоматология гипофункции щитовидной железы и отравлений ее продуктами, но и опыты с эрготамином над гипертиреотичными животными и людьми. Адлерсберг и Поргес [5] впервые доказали его антагонистическое действие на базедовиков: основной обмен и тахикардия ослабевают. Эрготамин может уменьшить влияние подвоза щитовидной железы на обмен [6] и затормозить тироксиновый диурез [7]. Он понижает основной обмен нормальных кроликов сильнее, чем тиреоидектомированных [8]; повидимому гормон щитовидной железы действует на симпатические клеточные элементы, которые парализуются эрготамином.

### м) Влияние на глаз

Экзофталм, возникающий у аксолотлей после кормления щитовидной железой или впрыскивания тироксина, должно быть является следствием деформации костей черепа; таким образом невозможно установить связи между этим экзофталмом и экзофталмом при базедовой болезни.

При кормлении щитовидной железой, продолжающемся длительное время, экзофталм появляется необязательно [9]. Несомненно однако он может иногда образоваться у кроликов [10].

---

[1] Rolli A., Zschr. Biol., 93, 356, 1933.

[2] Eppinger H. и сотр., Zschr. klin. Med., 66, 1, 1908.

[3] Asher L., Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 23, 118, 1906.

[4] Out P., Endokrinol., 6, 345, 1930.

[5] Adlersberg D. и Porges O., Klin. Wschr., 1489, 1925; лит. у Marine и сотр.; l. c. Platt R., Klin. Wschr., 258, 1930; Lev M. W. и Hamburger W. W., Amer. Heart J., 8, 134, 1932.

[6] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 216, 697, 1927.

[7] Epstein E. Z., Arch. f. exper. Path., 142, 214, 1929.

[8] Marine D. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 662, 1927.

[9] Carlson A. J. и сотр., Amer. J. Physiol., 30, 129, 1912.

[10] Kraus F. и Friedenthal H., Berl. klin. Wschr., 1709, 1908; Hönnicke, Verh. dtsch. Ges. Chir., 37, 118, 1908; Iscovesco H., C. r. Soc. Biol., Paris, 69, 391, 1910; Klose H., Erg. inn. Med. u. Kinderheilk., 10, 167, 1913; Notthaft A. v., Zbl. inn. Med., 19, 354, 1898; см. также Edmunds по Elliot A. R., Amer. J. med. Sci., 134, 390, 1907.

Иногда кормление веществом щитовидной железы, содержащей иод, вызывает экзофталм у крыс[1].

Кунде[2] не видел пучеглазия у собак, получавших тироксин; у кроликов же оно получалось как после кормления железой, так и после впрыскиваний тироксина.

### н) Теплорегуляция

**1. Удаление щитовидной железы.** У тиреоидектомированных млекопитающих наблюдается тенденция к понижению температуры тела; часто температура у них ниже, чем у нормальных животных[3], хотя это и необязательно. Уже старые исследователи обратили внимание на то, что тиреоидектомированные животные чувствительны к охлаждению; Эйзельсберг указал, что тиреоидектомированные кролики погибают в холодные ночи, а Горслей отметил, что обезьяны, лишенные щитовидной железы, дольше живут в тепле. Несомненно тиреоидектомия ухудшает приспособляемость организма к низкой наружной температуре. Болдырев[4] установил на собаках и кошках, что последние после удаления щитовидной и паращитовидных желез реагируют резким падением температуры на охлаждение в прохладной ванне. Контрольные исследования дали тот же результат у тиреоидектомированных овец[5], кроликов[6] и морских свинок[7] даже при сохранении паращитовидных желез (только Огава[8] не установил ненормального охлаждения у тиреоидектомированных кроликов). При переводе в низкую окружающую температуру это нарушение со временем проходит повидимому вследствие гипертрофии добавочной железистой ткани.

Механизм химической теплорегуляции сохраняется и после тиреоидектомии: тиреоидектомированные животные отвечают на понижение наружной температуры повышением окисления[9], которое лишь на немного меньше, чем до операции. Так например Гильдебрандт нашел, что у крыс при понижении внешней температуры с 20,5 на 4,5° потребление кислорода увеличивается на 8%, а через 4 дня после операции повышение равнялось 18%; в другом случае при понижении температуры с 18,5—19° на 3—4,5° потребление кислорода увеличилось на 23%, а через 8 дней после операции на 11%.

---

[1] Kurokawa K. a. Tsunoda T., Trans. jap. path. Soc., 19, 62, 1929.

[2] Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 32, 195, 1927.

[3] Eiselsberg A., Arch. klin. Chir., 49, 207, 1895; Sonne C., Zschr. klin. Med., 80, 229, 1914; Houssay B. A., Hug H., C. r. Soc. biol., Paris, 83, 1242, 1920; Eppinger, Falta u. Rudinger; Lidell H. S. a. Simpson E. D., Amer. J. Physiol., 72, 56, 1925; Dott N. M., Quart. J. exper. Physiol., 13, 241, 1923; Haushalter P. et Jeandelize P., C. r. Soc. Biol., Paris, 54, 597, 1902.

[4] Boldyreff W. U., Pfl. Arch., 154, 470, 1913; см. также Smith J. L., J. of Physiol., 12, 379, 1894.

[5] Haushalter P. et Jeandelize P., C. r. Soc. Biol., Paris, 54, 597, 1902; Lidell a. Simpson.

[6] Karelkin D., Zbl. Physiol., 28, 619, 1914; Schenk P., Arch. f. exper. Path., 92, 1, 1922; Cori G., там же, 95, 378, 1922; Wadi W., там же, 129, 1, 1928; см. против Isenschmid R., там же, 98, 221, 1923.

[7] Pfeiffer H., Arch. f. exper. Path., 98, 253, 1923; Abderhalden E., Pfl. Arch., 208, 476, 1925.

[8] Ogawa Sh., Arch. f. exper. Path., 109, 300, 1925.

[9] Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 90, 330, 1921; Grafe E. u. Redwitz E. v., Zschr. physiol. Chem., 119, 125, 1922; Lidell и Simpson.

Таким образом выпадение функций щитовидной железы в первую очередь понижает физическую регуляцию: и без того относительно узкие сосуды (уши тиреоидектомированных кроликов прохладны) не реагируют на охлаждение достаточным сужением, которое позволяет в нормальном размере регулировать теплоотдачу. При искусственном понижении способности к теплорегуляции после перерезки спинного мозга тиреоидектомия по Айзеншмиду не влияет на оставшуюся способность к регуляции.

По Мансфельду и Папу[1] изолированные сердца предварительно охлажденных животных потребляют больше сахара, чем в норме; после тиреоидектомии этой разницы не наблюдается.

Животные, у которых удалены щитовидная и паращитовидные железы[2] или одна только щитовидная железа[3], плохо защищены от перегревания. Регуляторное полипноэ (табл. 19 и 20) и вместе с тем регуляторное увеличение отдачи воды понижены.

Неоднократно указывалось, что тиреоидектомированные животные отвечают на повреждения, вызывающие лихорадку, меньшим повышением температуры, чем в норме. Тепловой укол[4] вызывает меньшую лихорадку; в ответ на бактериальные яды животные отвечают меньшим повышением температуры[5]. Однако Графе и Редвиц[6] не заметили влияния тиреоидектомии на теплообразование и белковый обмен при лихорадке. Впрыскивание спермы[7] или тетрагидро-β-нафтиламина[8] вызывает при гипотиреозе нормальную лихорадочную реакцию.

---

[1] Mansfeld G. u. Pap L. Pfl. Arch., 184, 281, 1920; Mansfeld G., там же, 161, 430, 1912.

[2] Boldyreff.

[3] Karelkin O., Zbl. Physiol., 29, 619, 1914; Hauri O., Biochem. Zschr., 98, 1, 1919; Isenschmid, Newtom Fr. C., Amer. J. Physiol., 71, 17, 1924.

[4] Hyffenegger W., Biochem. Zschr., 121, 14, 1921; Loewi O. u. Weselko O., Zbl. Physiol., 28, 197, 1914.

[5] Mansfeld G. и Ernst Z., Pfl. Arch., 161, 399, 1912; Cramer W., Fever, Heat Regulation usw., стр. 88, London, 1928; см. против Hari P., Pfl. Arch., 176, 123, 1919.

[6] Grafe E. и Redwitz E., Zschr. Physiol. Chem., 119, 125, 1922.

[7] Enderlen E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 122, 195, 1927.

[8] Bouckaert J. J. и Heymans C., Arch. internat. Pharmacodyn., 35, 153, 1929.

*Таблица 19 (по Ньютону)*

**Частота дыханий у кролика (в 10 сек.)**

| Нормальная температура | Норма | После тиреоидектомии | Нормальная температура | Норма | После тиреоидектомии |
|---|---|---|---|---|---|
| 20° | 7 | 6 | 28° | 34 | 21 |
| 21° | 8 | 8 | 29° | 37 | 23 |
| 22° | 9 | 10 | 30° | 43 | 27 |
| 23° | 15 | 11 | 31° | 47 | 30 |
| 24° | 21 | 14 | 32° | 47 | 31 |
| 25° | 23 | 15 | 33° | 47 | 31 |
| 26° | 25 | 18 | 34° | 48 | 32 |
| 27° | 28 | 19 | 35° | 47 | 34 |

По Пфейферу и по Огава тиреоидектомия не ухудшает регуляции по отношению к перегреву.

**2. Подвоз гормона щитовидной железы.** Повидимому поведение животных, кормленных щитовидной железой при понижении наружной температуры, не изучено. Они хуже защищены против перегревания, чем нормальные животные[1], у них наблюдается усиленная одышка, более резкое повышение температуры, отсутствует ослабление окислительных процессов, и они скорее погибают. Столянд и Киней ежедневно кормили крыс 0,2 щитовидной железы и содержали 3 группы животных при различной температуре. При 32° они погибали в среднем в 7,3 дня, при 22°—в 22 дня, контрольная группа при 18° жила больше 32 дней. Подвоз щитовидной железы иногда вызывает незначительное повышение температуры[2].

Тироксин также несколько повышает температуру тела[3]. По Адлеру[4] повышение температуры резко выражено у ежей. После впрыскивания экстракта щитовидной железы ежам, находившимся в зимней спячке, температура у них быстро поднималась. Так например до впрыскивания—5,5°, через 1 час после впрыскивания—6,5°, через $1^{1}/_{2}$ часа—18°, через 2 часа 5 минут—32°, через 2 часа 55 минут—34,5°, а через сутки после инъекций температура вернулась к исходной величине (5°). Так как тиреогландоль, содержащий лишь следы активного гормона щитовидной железы, оказывал полное действие, эти опыты должны быть еще проверены с тироксином. Возможно, что неспецифические органические вещества повинны в этом повышении температуры, так как оно получалось и при инъекциях экстракта thymus, экстракты же грудной железы были недействительны. По Цондеку[1] удается разбудить спящего ежа впрыскиваниями физиологического раствора, если его температура на 8° выше ректальной температуры животного.

---

[1] Stoland O. O. a. Kinney C., Amer. J. Physiol., 49, 135, 1919; Abelin J., Biochem. Zschr., 137, 237, 1923; Abderhalden E. u. Wertheimer K., Pfl. Arch., 219, 588, 1928; Selle R. M., Science, 11, 573, 1928; Landolt H., Zschr. Biol., 90, 327, 1930; см. также Draize u. Tatum, цит. стр. 118, сноска 3.

[2] См. у Donath J., Virch. Arch., 144, 253, 1896; Eppinger, Falta и Rudinger, Cramer, Albertoni P., Arch. ital. de Biol., 65, 63 (Pisa), 1916; Isenschmid R., Handb. norm. path. Physiol., 17, 111, 67, 1926; Shpiner L. B., Amer. J. Physiol., 83, 135, 1927; 92, 672, 1930; Fetter и Carlson.

[3] Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927.

[4] Adler L., Arch. f. exper. Path., 86, 159, 1920; 87, 406, 1920; 91, 112, 1921; см. также Scnenk P., Pfl. Arch., 197, 66, 1922.

*Таблица 20 (по Ландольту)*

**Частота дыханий кролика (в 10 сек.)**

| Наружная температура | Норма | После тироксина | Наружная температура | Норма | После тироксина |
|---|---|---|---|---|---|
| 23° | 10 | 22 | 30° | 20 | 30 |
| 24° | 11 | 23 | 31° | 21 | 31 |
| 25° | 12 | 25 | 32° | 22 | 33 |
| 26° | 13 | 28 | 33° | 22 | 35 |
| 27° | 14 | 28 | 34° | 24 | 37 |
| 28° | 15 | 29 | 35° | 25 | 40 |
| 29° | 16 | 30 | | | |

У некоторых видов кроликов и кошек, гипертиреотичных вследствие предварительного кормления щитовидной железой, на месте вырванных волос вырастают менее или вовсе не пигментированные волосы. Однако если таких животных содержать при низкой наружной температуре (ниже 6°), вырастающие волосы нормально пигментированы несмотря на продолжающийся гипертиреоз. По Ильину[2] такого рода изменения в пигментации шерсти могут быть объяснены переменой теплорегуляции в организме гипертиреотичного животного.

У человека подъем температуры после кормления щитовидной железой очень невелик[3].

### о) Водный обмен

**1. Удаление щитовидной железы.** Неоднократно уже указывалось, что мочевыделение тиреоидектомированных животных невелико[4]. Эппингер[5] показал на собаках с фистулой пузыря, что у задолго до того тиреоидектомированных животных выделение воды замедлено и что на месте впрыскивания солевых растворов остается отек, сохраняющийся несколько дней. После кровопускания разжижение крови происходит медленно. Шал[1] также определил у тиреоидектомированных кроликов задержку выделения выпитой воды, однако он не заметил замедления выделения воды после внутривенных вливаний солевых растворов. При впрыскивании тиреоидектомированным кроликам гипертонического раствора сахара вода притекает в кровь медленнее, чем обычно, вследствие чего диурез тормозится на длительное время[2].

---

[1] Zondek B., Klin. Wschr., 1529, 1924 .

[2] Iljin N. A., Arch. Entw mechan., 125, 306, 1931 (лит.).

[3] Anderson u. Bergman, Ord W. M., White E., Brit. med. J., 11, 217, 1893 и др.

[4] Kishi K., Virch. Arch., 176, 260, 1904; Coronedi G., Studi sassar., 5, 1, 1907, цит. по Tarrari R., Arch. di Fisiol., 29, 191, 1930/31; Goldberg N. и сотр., Biochem. Zschr., 199, 113, 1928; Kawanishi T., Mitt. med. Akad. Kioto, 6, 329, 1932.

[5] Eppinger H., Pathol. u. Ther. des menschl. Oedems, Berlin, 1917.

Содержание воды в крови, мозге и костях тиреоидектомированных крыс[3] понижено. У атиреотичных кроликов[4] количество воды в коже незначительно повышено; нет уверенности в том, что в сердце увеличивается содержание воды[5].

Данные по вопросу об образовании отека при питании солевым раствором изолированных органов атиреотичных кроликов противоречивы: в части изолированных задних лапок образование отека было несколько слабее, чем в норме[6], в других же лапках и ушах наблюдался более заметный отек[7]. Куски мышц тиреоидектомированных кроликов набухают слабее, а действие на них солевых растворов сильнее, чем в норме[8].

**2. Подвоз гормона щитовидной железы.** Уже более старые исследователи неоднократно указывали, что кормление щитовидной железой увеличивает количество мочи[9]. Коронеди[10] наблюдал резкое повышение мочевыделения у атиреотичных собак после подвоза препаратов щитовидной железы. Он приписал это действие влиянию гормона на почки и противопоставил щитовидную железу—«физиологическое мочегонное»—бессильным при данных обстоятельствах фармакологическим диуретикам.

После подвоза щитовидной железы увеличивается выделение воды, введенной per os[11]. Из всех органов гипертиреотичных кроликов содержание воды заметно уменьшается лишь в коже; в печени, почках и желудке количество воды несколько повышается[1], содержание воды в сердце кошек, кроликов и крыс не меняется[2]. Изолированные лапки гипертиреотичных кроликов легче отекают при питании физиологическим раствором[3], склонность изолированных мышц к набуханию увеличивается[4]. Имеются наблюдения[5], согласно которым колоидо-осмотическое давление крови кроликов может увеличиться и даже добавление щитовидной железы к сыворотке in vitro повышает колоидо-осмотическое давление; однако эти наблюдения не были подтверждены[6].

---

[1] Schaal M., Biochem. Zschr., 132, 295, 1922.

[2] Goldberg и сотр.

[3] Hammett Fr. S., J. metabol. Res., 4., 63, 1923 и он же, Endocrinology, 11, 297, 1927; см. также Ogawa Sh., Arch. f. exper. Path., 109, 83, 1925.

[4] Kusakari H. a. Takeda K., Tohoku, J. exper. Med., 16, 329, 1930.

[5] Kusakari a. Takeda—Fieschi A., Zschr. exper. Med., 86, 387, 1933.

[6] Sato Ch., Tohoku, J. exper. Med., 11, 33, 233, 468, 1928.

[7] Ferrari R., Arch. di Fisiol., 29, 191, 1930.

[8] Sato T., Tohoku, J. exper. Med., 19, 61, 1932.

[9] Напр. Roos E., Zschr. physiol. Chem., 21, 19, 1895; Voit F., Zschr. Biol., 35, 116, 1897.

[10] Coronedi F., Studi sassar., 5, 1, 1907; он же, Arch. internat. Pharmacodynamie, 23, 353, 1913.

[11] Eppinger; Schaal.

По Гильдебрандту и Фуимаки, Гафнеру, Эпштейну[7] впрыскивание тироксина вызывает у крыс и кроликов резкое повышение мочеотделения, длящееся несколько часов (табл. 21). Однако подобно подвозу щитовидной железы тироксин также не повышает выделения воды после внутривенных вливаний солевых растворов. Так как диурез после щитовидной железы и тироксина протекает при резкой гидремии[8], увеличивающей общее количество крови на 40% за несколько часов, в то время как поперечнополосатая мускулатура теряет воду, можно предположить, что этот диурез в первую очередь внепочечного происхождения[9]. Повидимому гормон щитовидной железы повышает проходимость эндотелия капиляров для воды и соли[10]. К тому же при расщеплении белков освобождается связанная с ними вода (Эппингер).

Добавление тироксина к крови не влияет на мочеотделение почек в сердечно-легочно-почечном препарате[11].

При длительном подвозе щитовидной железы у крыс и собак развивается полидипсия. Гипертиреотичные собаки могут потреблять количество воды, во много раз превосходящее норму[12] (рис. 28). Уже первые исследователи, кормившие людей щи-

---

[1] Kusakari и Takeda.

[2] Buell и сотр., цит. стр. 141, примечание 8; McKay E. M. a. Bergman H. C., J. clin. Investig., 11, 497, 1932.

[3] Sato Ch.

[4] Sato T.

[5] Malkin S. J., Klin. Wschr., 551, 1930; Tada S. a. Nakazawa F.; Tohoku J. exper. Med., 15, 119, 1930.

[6] Oelkere H. A., Arch. f. exper. Path., 160, 9, 1931.

[7] Fujimaki Y. a. Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 102, 226, 1924.

[8] Albertoni P., Arch. ital. de Biol., 65, 63 (Pisa), 1916; Fujimaki a. Hildebrandt.

[9] Hildebrandt F., Klin. Wschr., 279, 1924.

[10] Fujimaki a. Hildebrandt; Sato T.

[11] Gremels H., Arch. f. exper. Path., 140, 205, 1929. Относительно опытов у почки лягушек см. Hatafuku J. a. Takahashi S.; Tohoku, J. exper. Med., 21, 102, 1933.

[12] Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927, Boaron L. E., там же, 100, 559, 1932; Fetter u. Carlson, цит. стр. 141, сноска 6; Richter C. P., Endocrinology, 17, 73, 1933.

*Таблица 21 (по Фуимаки и Гильдебрандту)*

| | 28 часов предварительного опыта | 28 часов опыта с тироксином (1 мг внутривенно) |
|---|---|---|
| **Кролик 1** | | |
| Потеря веса | 178 г | 298 г |
| Мочеотделение | 118 см³ | 221 см³ |
| Выделение | 540 мг | 1 226 мг |
| Приток воды из тканей | 183 см³ | 334 см³ |
| Приток NaCl из тканей | 524 мг | 1 581 мг |
| **Кролик 2** | | |
| Потеря веса | 106 г | 300 г |
| Мочеотделение | 57 см³ | 214 см³ |
| Выделение | 255 мг | 1 337 мг |
| Приток воды из тканей | 100 см³ | 310 см³ |
| Приток NaCl из тканей | 230 мг | 904 мг |

товидной железой, обратили внимание на повышение мочеотделения (рис. 27). В 1895 г. Гейншеймер[1] рекомендовал терапевтическое применение железы при нефрогенной задержке воды.

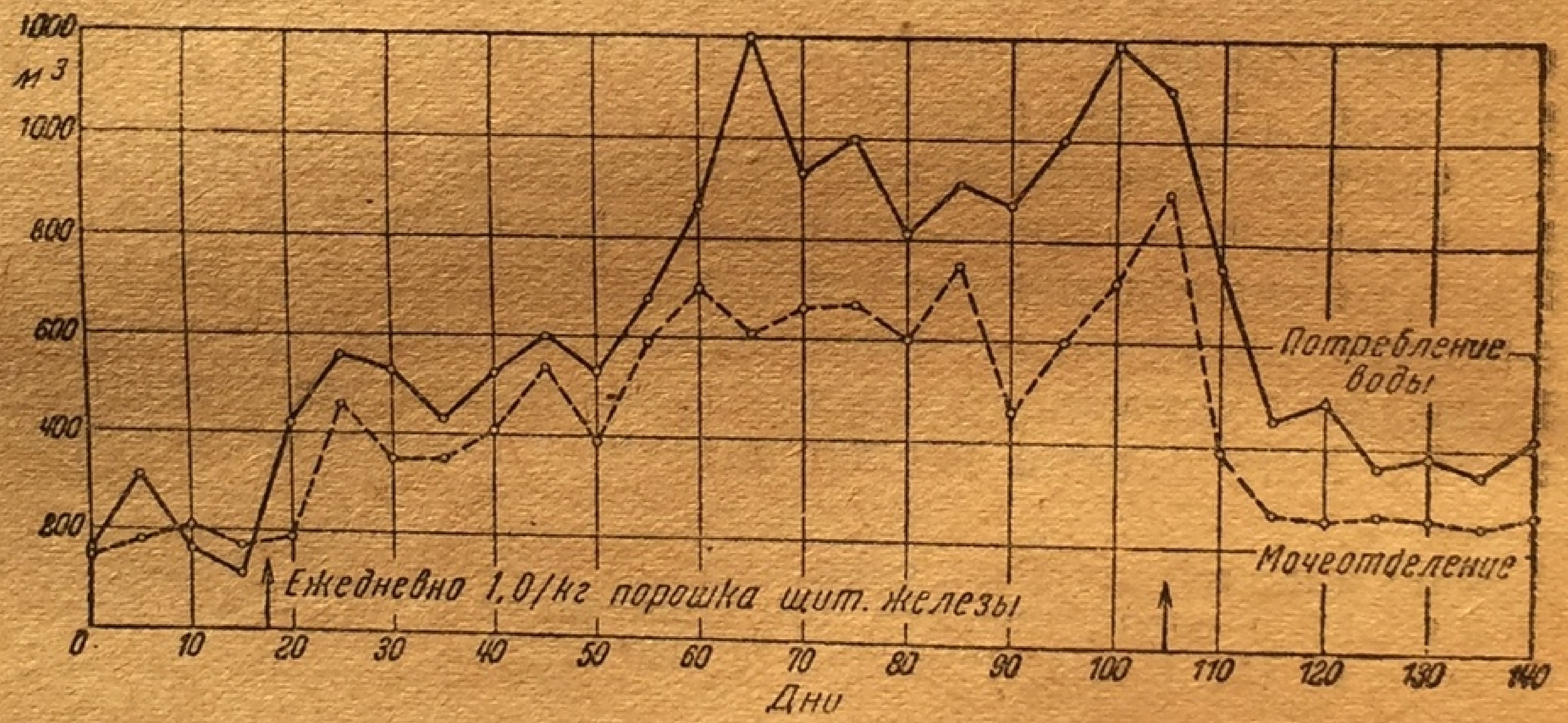


Рис. 28. Собака. Влияние подвоза железы на водный обмен. Между стрелками ежедневно подвозилось 1 г порошка щитовидной железы на килограмм веса. Каждая точка на кривой (между точками 5 дней) соответствует среднему размеру ежедневного потребления жидкости и количеству мочи в отдельные дни пятидневного периода (по Баррону).

---

[1] Напр. **Fenwick** E. H., Brit. med. J., 11, 798; 1861; **Murray** G. R., Brit. med. J., 2, 796, 1891—1892; **Ord** W. N. a. **Whita** E., Brit. med. J., 11, 217, 1893; **Lancet**, 11, 1388, 1893; **Napier** A., **Lancet** 11, 805, 1893; **Mendel** E., Dtsch. med. Wschr., 25, 1893; **Vermenreh** F., там же, 1037, 1925; **Dennig** A., Münch. med. Wschr., 389, 464, 1895; **Treupel** G., там же, 1896, 117, 885.

Определение[1] содержания воды в крови, белка в сыворотке и гемоглобина до и после щитовидной железы или тироксина, а также определение влияния выпитой воды на концентрацию крови у здорового человека и у микседематозного говорят за правильность гипотезы, высказанной впервые Диабалла и Иллие[2], согласно которой увеличение выделения воды идет за счет воды, освободившейся вследствие повышенного расщепления тканевых белков. Содержание сульфатов в отечной жидкости одного больного увеличилось после подвоза щитовидной железы, что явилось выражением усиленного расщепления белков[3]. Потеря воды прочно связана с потерей азота; последняя примерно равняется 2% уменьшения веса тела[4].

Внепочечная отдача воды увеличивается под влиянием щитовидной железы и тироксина[5].

### п) Солевой обмен и кислотно-щелочное равновесие

**1. Удаление щитовидной железы.** Данные о влиянии удаления щитовидной железы на кальций крови разноречивы. По Лейтесу[6] и Вернеру[7] уровень кальция у тиреоидектомированных собак несколько повышается, по другим авторам[8] понижается в крови атиреотичных овец (возможно, что в этих последних опытах удалялись и паращитовидные железы).

Удаление щитовидной железы не влияет на содержание кальция в крови[9] телят, а также на содержание кальция в костях крыс[10]. После тиреоидектомии у коз резко уменьшается выделение кальция в молоко; уменьшается также относительное содержание CaO. Количество фосфора в молоке уменьшается в меньшей степени[11].

---

[1] Dieballa G., v. Illyes G., Arch. f. exper. Path., 39, 273, 1897; Eppinger H., Zur Pathologie u. Therapie des menschlichen Ödems, Berlin, 1917; Deusch G., Dtsch. Arch. klin. Med., 134, 342, 1920; Frowein B., Zschr. exper. Med., 24, 162, 1921; Löhr H., Zschr. exper. Med., 53, 599, 1926; Gollwitzer Kl., Bröcker W., там же, 62, 105 (1928).

[2] См. сноска 1.

[3] Meyer-Bisch, R., Zschr. exper. Med., 34, 424, 1923.

[4] Boothby W. M. и сотр., Erg. Physiol., 24, 728, 1925; Lichtwitz L. u. Conitzer L., Zschr. exper. Med., 56, 527, 1927.

[5] Heller H., Erg. inn. Med. u. Kinderheilk., 36, 711, 1929, лит., см. также Löhr H., Zschr. exper. Med., 53, 599, 1926.

[6] Leiters S., Biochem. Zschr., 150, 183, 1924.

[7] Werner G., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 926, 1929.

[8] Parnon M., Endocrinology, 7, 311, 1923; Kunde M. M. a. Carlson A. J., Amer. J. Physiol., 82, 630, 1927; Botchkaref P. V. et Danilova M. P., C. r. Acad. Sci., Paris, 189, 304, 1929.

[9] Hug E., C. r. Soc. Biol., 85, 953, Paris, 1921.

[10] Ogawa Sh., Arch. f. exper. Path., 109, 83, 1925.

[11] Fellenberg Th. v. a. Grüter F., Biochem. Zschr., 253, 42, 1932.

Удаление щитовидной железы повидимому не изменяет количества хлора в крови [1]. Атиреотичные животные ненормально медленно выделяют поваренную соль, введенную в растворе per os [2]. Так например Эппингер установил, что собака, выделявшая в течение 3 часов 52% подвезенной соли, после тиреоидектомии при прочих равных условиях выделила лишь 31%.

**2. Подвоз гормона щитовидной железы.** Кальциевый обмен относительно сильно нарушается гормоном щитовидной железы. После кормления железой у морских свинок [3] (но не так закономерно у собак [4]) содержание кальция в крови увеличивается. Выделение Ca и Mg у собак и кроликов заметно увеличивается [5], при ежедневной даче кролику 0,05, 01 и 0,3 г щитовидной железы потеря Ca на 1 кг в неделю соответственно равнялась 7,228 и 662 мг. Под влиянием кормления железой содержание кальция в мышцах вначале несколько уменьшается [6]. У морских свинок, кормленных железой, не наблюдается уменьшения количества кальция в печени [7]. Костная зола кроликов, кормленных щитовидной железой, содержит несколько меньше Ca, чем в норме [8]. Кормление щитовидной железой и у человека вызывает значительное выделение кальция [9].

Подвоз щитовидной железы не меняет содержания кальция и натрия в сердечной мышце крысы [10].

По Чуми [11] у кролика после повторных впрыскиваний тироксина увеличивается выделение железа.

Подвоз щитовидной железы влияет и на другие минеральные составные части организма. По Парону и его сотрудникам у морских свинок, кроликов и собак увеличивается содержание фосфора в мозгу [12], у кроликов и собак несколько повышается уровень неорганического фосфора крови[1]. Многие ученые[2] наблюдали увеличение выделения хлоридов и фосфатов во время диуреза вследствие подвоза щитовидной железы. Однако голодающий организм, не выделяющий больше хлора, не может быть вынужден к его выделению подвозом щитовидной железы. Уже в первые часы после впрыскивания тироксина начинается значительное выделение хлора. Фуимаки и Гильдебрандт нашли, что два кролика, нормально выделявшие 0,54 и 0,26 г, через 28 часов после дачи тироксина выделили 1,23 и 1,34 г NaCl (табл. 21). Как выше сказано, выделение хлора начинается уже в первые часы после впрыскивания тироксина (табл. 22). По Фуимаки и Гильдебрандту это объясняется повышенным переходом NaCl из тканей в кровь.

---

[1] Parhon C. I. et Derevici H., C. r. Soc. Biol., 99, 246, Paris 1928; Coelho E. et Rocheta J., там же, 108, 196, 1931.

[2] Eppinger H., Zur Pathologie u. Therapie des menschlichen ödems., Berlin, 1917; Schaal, Fujimaki Y. a. Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 102, 226, 1924.

[3] Trifon N., C. r. Soc. Biol., 101, 233, Paris, 1929.

[4] Sarvonat F. et Roubie Ch., C. r. Soc. Biol, Paris, 74, 897, 1914; Parhon C. I. и сотр., там же, 99, 246, 1928; 104, 437 1930; 107, 388, 1931; см. также Kunde M. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 96, 45, 1931.

[5] Sinnhuber F., Zschr. klin. Med., 54, 38, 1904; Falta W. и сотр., Wien. klin. Wschr., 1059, 1909; Parhon M., C. r. Soc. Biol., Paris, 72, 620, 1912.

[6] Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 245, 1928; Sugimoto S., Fol. endocrin. jap., 8, 28, 1932.

[7] Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 577, 1929,

[8] Ogawa.

[9] Benjamin E. u. Reuss A. v., Jb. Kinderheilk., 67, 261, 1908; Aub J. C. и сотр., J. clin. Invest., 7, 97, 1929.

[10] McKay и Bergman.

[11] Tschumi H., Biochem. Zschr., 251, 418, 1932.

[12] Parhon C. I. et Werner G., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 443, 1930; 107, 402, 1931.

*Таблица 22 (по Эпштейну)*

6 кроликов получают воду, а затем одновременно с водой подкожно 1 мг тироксина на 1 кг веса тела

Количество мочи в первые 3 часа

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Только вода | 3,6 | 9,9 | 9,4 | 30,4 | 5,9 | 16,2 | $см^3$ |
| Вода + тироксин | 55,0 | 37,8 | 39,2 | 73,6 | 52,5 | 44,0 | |

Количество NaCl в первые 3 часа

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Только вода | 6,0 | 5,9 | 12,9 | 37,1 | 7,6 | 29,0 | мг |
| Вода + тироксин | 33,4 | 42,8 | 27,9 | 85,9 | 82,9 | 143,6 | |

После подвоза щитовидной железы или тироксина у человека повышается выделение хлора в мочу; это увеличение бывает весьма значительным. Лер[3] у одного человека, выделявшего ежедневно 5,0; 4,64; 9,06; 8,48 и 7,86 г NaCl в дни, следовавшие после ежедневного впрыскивания по 2 мг тироксина, определил 9,44; 13,86; 13,36; 14,39; 11,92; 12,47; 11,80 и 9,03 г.

У человека, питавшегося в течение 30 дней безбелковой пищей, однократное впрыскивание 7 мг тироксина, вызвавшее заметное повышение обмена и выделения азота, не изменило выделения Cl, Na, K, Ca и Mg; выделение общей серы и общих сульфатов увеличилось; несколько повысилось и выделение неорганического фосфора[4].

---

[1] Parhon C. I. et Cahane M., C. r. Soc. Biol., 103, 284, Paris, 1930; 107, 388, 1931; Kunde и сотр.

[2] Roos E., Zschr. physiol. Chem., 21, 19, 1895; 22, 18, 1896; Falta и сотр. Eppinger, Epstein Z., Arch. f. exper. Path., 142, 214, 1929; Mark R. E., Pfl. Arch., 209, 437, 1925; см. также Underhill F. a. Saiki T.; J. of biol. Chem., 5, 225, 1908; Aub J. C. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 23, 699, 1926; J. clin. Invest., 7, 97, 1929.

[3] Löhr H., Zschr. exper. Med., 53, 599, 1927; см. также Boothby W. M. и сотр., Erg. Physiol., 24, 728, 1925; Gollwitzer Kl. u. Bröcker W., Zschr. exper. Med., 62, 105, 1928.

[4] Deuel H. J. и сотр., J. of biol. chem., 76, 407, 1928.

Во время продолжающегося кормления щитовидной железой у собаки немного понижается уровень серы крови[1], параллельно с увеличением выделения азота увеличивается и выделение серы с мочой[2].

Мобилизация минеральных составных частей тела после подвоза щитовидной железы отражается на электрической проводимости органа[3].

**3. Кислотно-щелочное равновесие** после подвоза щитовидной железы сдвигается в кислую сторону[4].

Однако уменьшение резервной щелочности слишком мало. После того как вследствие подвоза щитовидной железы вес тела гипертиреотичных животных упал примерно на $^2/_3$, содержание углекислоты в крови равнялось в среднем из 7 опытов 40 объемным процентам (37,1—45,0) против 49% в среднем у 8 нормальных животных[5] (38,9—57,8). Так например Парон и его сотрудники нашли, что после подвоза больших количеств железы объемный процент $CO_2$ крови понизился лишь с 51 до 44. Реакция мочи кислая[6]. Количество выделенных амониевых солей не увеличивается[7].

### р) Секреция

Удаление щитовидной железы не изменяет у кролика амилолитических свойств слюны[8]. Кормление щитовидной железой не уменьшает у собаки слюноотделение при условии, что она получает необходимое количество воды (рис. 28). Если однако прием жидкостей ограничен или сведен к тому количеству воды, которое собака получила до начала кормления железой, слюноотделение постепенно ослабевает[9].

Данные о влиянии тиреоидектомии и подвоза железы на секрецию кишечного сока и поджелудочную железу противоречивы. Удаление щитовидной железы не сказывается на образовании кишечного сока и на его ферментативных свойствах[10]. Даже после впрыскивания гистамина концентрация HCl в желудочном соке тиреоидектомированных кроликов соответствует норме[1]. По Марбе и др.[2] подвоз щитовидной железы усиливает желудочную и кишечную секрецию. С другой стороны, Гардт и др.[3] отметили уменьшение желудочной секреции и кислотности после длительного подвоза железы. Опыты Хашимота[4] позволяют объяснить это противоречие различием в дозировке; по его данным небольшие дозы повышают у крыс секрецию панкреатического сока и содержание в нем амилазы, большие же дозы вызывают обратный эфект.

---

[1] Parhon C. I. et Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 103, 191, 1930.

[2] Tasaka S., Fol. endocrin. jap., 6, 44, 1930.

[3] Crile G. W., Endocrinology, 4, 523, 1920.

[4] Kuriyama Sh., J. of biol. chem., 33, 215, 1918; Schittenhelm A. u. Eisler B., Zschr. exper. Med., 61, 239, 1928; Parhon C. I. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 231, 1929; 107, 386, 1931.

[5] Kato K., Tohoku, J. exper. Med., 21, 238, 1933.

[6] Mark.

[7] Underhill F. a. Saiki T., J. of biol. Chem., 5, 225, 1908.

[8] Gayda T., Arch. di Sci. biol., 17, 206 (1932).

[9] Barron L. E., Amer. J. Physiol., 100, 559, 1932; Crisler G. и сотр., там же, 103, 68, 1933.

[10] Artoni C., Arch. di Fisiol., 20, 369, 1922.

Кормление железой и впрыскивание тироксина не влияют на количество и состав желчи собаки[5]. После удаления щитовидной железы у кормящих коз и крольчих уменьшается молокоотделение[6]; молочные железы тиреоидектомированных животных недостаточно развиваются во время беременности. При кормлении большими количествами железы молочные железы кормящих крольчих инволюционируют в такой степени, что это вредит молодняку[7].

### c) Ферменты

Тиреоидектомия уменьшает содержание каталазы в крови и некоторых органах[8].

Наоборот, подвоз щитовидной железы повышает количество каталазы. Вследствие большого выделения диастазы количество ее в поджелудочной железе уменьшается[9].

Содержание протеолитического фермента в моче и сыворотке увеличивается[10] повидимому вследствие повышенного распада белков; однако способность сыворотки расщеплять белки не повышается[1], так как одновременно нарастают и ее антитриптические свойства[2].

---

[1] Green M. F. a. Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 95, 626, 1930.

[2] Marbé S., Cirl. Soc. Biol., Paris, 70, 1028, 1911; Nürenberg, по Asher L., Hndb. inn. Sekr., Leipzig, 11, 187, 1929.

[3] Hardt L. L., Amer. J. Physiol., 40, 315, 1916; Truesdell Ch., там же, 76, 20, 1926; Chang H. Ch. a. Sloan J. H., Amer. J. Physiol., 80, 732 (1927); Green Kunde.

[4] Hashimoto H., Endocrinology, 4, 56, 1920; Amer. J. Physiol., 60, 557, 1922.

[5] Smyth F. S. и Whipple G. H., J. of biol. Chem., 59, 637, 1924; Sacharov V., по Ber. Physiol., 60, 109, 1931; Barnes B. O., Amer. J. Physiol., 103, 699, 1933; см. против—Besuglow V. P. и Tutkewitsch L. M., Zschr. exper. Med., 87, 52, 1933; Leites S. и Isabolinskaja R., Klin. Wschr., 149, 1933.

[6] Zietschmann O., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 19, 351, 1909; Grimmer W., Biochem. Zschr., 88, 43, 1918; он же u. Paul O. Milchwirtsch. Forsch., 10, 336, 1930; Trautmann A., Pfl. Arch., 177, 239, 1919; Baumann E. J. a. Holly O. M., Amer. J. Physiol., 75, 618, 1925; Fellenberg Th. v. u. Grüter F., Biochem. Zschr., 253, 42, 1932.

[7] Ukita T. и Yoshitomi K., по Ber. Physiol., 52, 133, 1930.

[8] Winternitz C. a. Pratt J. B., J. of exper. Med., 12, 115, 1910; Burge W. E. и сотр., Amer. J. Physiol., 43, 433, 1917; Castagna St., по Ber. Physiol., 48, 670, 1929; Bach A. и Cheraskowa E., Biochem. Zschr., 148, 474, 1924; Timofejeva A., там же, 180, 35, 1927.

[9] Hashimoto H., Endocrinology, 4, 56, 1920.

[10] Peczenik O., Fermentforsch., 9, 166, 1927.

После однократного впрыскивания тироксина содержание липазы в сыворотке кроликов повышается в течение 3—5 дней, а затем возвращается к исходной величине. При подвозе тироксина, продолжающемся до смерти животного, количество липазы сыворотки резко уменьшается вместе с потерей веса тела. Незадолго до смерти в крови появляется липаза, устойчивая к атоксилу[3]. По Эдлбахеру и Шулеру[4] после впрыскивания морским свинкам аргирина количество аргиназы мышц в течение ближайших часов нарастает при одновременном падении ее содержания в печени. Впрыскивание тироксина до подвоза аргирина подавляет нарастание аргиназы в мышцах. Прибавление тироксина к жидкости, питающей изолированную печень кошки, отчасти задерживает расщепление аргирина в мочевину и расщепление орнитина.

### т) Влияние удаления щитовидной железы и ее подвоза на судьбу чуждых организму веществ и на сопротивляемость ядам и авитаминозам

Первые систематические исследования о влиянии гипер- и гипотиреоза на способность организма к синтезу и расщеплению принадлежат Рейду Генту[5]. В 1905 г. он открыл, что ядовитость ацетонитрила соответствует количеству гормона щитовидной железы в организме. После удаления железы у белых мышей несколько увеличивается чувствительность к ацетонитрилу; зато после кормления железой или впрыскивания тироксина она настолько падает, что смертельная доза может увеличиться в 20 раз (об ацетонитриловой реакции для определения содержания гормона щитовидной железы см. стр. 47).

При расщеплении ацетонитрила образуется синильная кислота; поскольку предварительный подвоз щитовидной железы не защищает мышей от ядовитого действия синильной кислоты, можно предположить, что этим путем тормозится расщепление ацетонитрила.

Эти наблюдения над белыми мышами не могут однако обобщаться; предварительная подготовка крыс делает их более восприимчивыми к отравлению ацетонитрилом.

---

[1] Weil R. и Landsberg M., Biochem. Zschr., 211, 144, 1929.

[2] Bergmann G. и сотр., Berl. klin. Wschr., 1673, 2219, 1908; Waelli E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 25, 184, 1913.

[3] Bach E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 165, 614, 1932.

[4] Edlbacher S. и Schuler B., Zschr. physiol. Chem., 206, 78, 1932.

[5] Hunt R., J. of biol. Chem., 1, 33, 1905; Amer. J. Physiol., 63, 257, 1923; Arch. int. Med., 35, 671, 1925; он же и Seidell A., Hyg. Lab. Bul., 47, 1908, Washington, 1909; J. of Pharmacol., 2, 15, 1910; Lussky H. O., Amer. J. Physiol., 30, 63, 1912.

После предварительной подготовки щитовидной железой мыши не становятся более устойчивыми по отношению к другим нитрилам[1].

Предварительная подготовка мышей и крыс щитовидной железой понижает их сопротивляемость к морфию и героину[2]. Сущность этого феномена неизвестна. Он не распространяется на кодеин, дионин, тебаин, наркотин и папаверин.

После предварительной дачи тироксина тетрагидро-β-нафтиламин резко повышает температуру тела кролика[3]. Снотворные дозы люминала и антифебрин ослабляют это действие и спасают животное от смертельного перегрева.

Количества тетрагидро-β-нафтиламина, легко переносимые нормальными животными, вызывают смерть морских свинок, предварительно получавших тироксин; животные погибают от отека легких без одновременной гипертермии[4].

Гипертиреотичные морские свинки более чувствительны к кокаину. Обычно отмечающееся падение температуры под влиянием кокаина или новокаина ослаблено у свинок, получивших тироксин; наоборот, после кокаина может наблюдаться повышение температуры. Жаропонижающее действие люминала также ослабляется дачей тироксина кроликам и нормальным морским свинкам[5].

Флоридзин повышает теплообразование и белковый обмен собаки; эти явления повидимому ослаблены у тиреоидектомированных животных[6].

Тиреоидектомирование ослабляет способность организма кролика к синтезу. По Штуберу и его сотрудникам[7] гуанидинуксусная кислота больше не метилируется в креатин и креатинин. Кормление железой и впрыскивание тироксина возвращают организму эту способность. С другой стороны, удаление щитовидной железы лишь незначительно ухудшает метилизацию теллуристой кислоты в теллуровую[8]. Пиридин метилируется нормально.

По Шингу[9] индол, введенный под кожу тиреоидектомированного кролика, синтезируется в индол хуже, чем в организме нормального животного; кормление железой способствует синтезу индикана.

---

[1] Hunt—Gellhorn E., Pfl. Arch., 200, 571, 1923.

[2] Hunt—Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 92, 70, 1922; Anan Sh., Fol. jap. pharmacol., 8, 17, 1929.

[3] Cramer W., Fever Heat Regulation и т. д., London, 1928; Glaubach S. u. Pick E. P., Arch. f. exper. Path., 151, 341, 1930; 162, 537, 551, 1931; Pick E. P., Dtsch. med. Wschr., 1532, 1931.

[4] Pick u. Glaubach.

[5] См. сноска 3.

[6] Dann M., Chambers W. H., Lusk G., J. of biol. Chem., 94, 511, 1931/32.

[7] Stuber B. и сотр., Biochem. Zschr., 143, 221, 1923; 191, 363, 1927.

[8] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 203, 429, 1924; 205, 559, 1924; 216, 451, 1924.

[9] Shingu S., Fol. endocrin. Jap., 8, 17, 1932.

После подвоза щитовидной железы бензол полностью окисляется в фенол[1]. С другой стороны, уменьшение токсичности фенола повидимому не повышается[2].

Авертин сильнее действует на тиреоидектомированных и особенно на голодающих тиреоидектомированных кроликов[3]. Умеренный подвоз щитовидной железы и тироксина ослабляет его наркотизирующее действие на людей и животных[4].

Действие авертина усилено при тяжелых гипертиреотических явлениях, вызванных подвозом тироксина[5]. Повидимому это меняющееся влияние связано с действием гормона на содержание гликогена в печени и на образование гликуроновой кислоты.

По Каваниши[6] подкожное введение одинаковых количеств камфорного масла вызывает у тиреоидектомированных кроликов заметное против нормы уменьшение выделения камфогликуроновой кислоты; в то же время гипертиреотичные кролики выделяют больше камфогликуроновой кислоты, чем нормальные животные.

Синтез индофеноловой синьки из α-нафтола и диметил-р-фенилдиамина ослаблен в органах тиреоидектомированных животных[7].

По не совсем еще выясненным причинам гипертиреотичные кролики более чувствительны к углекислоте и молочной кислоте[8]. Опыты Като[9] над уровнем молочной кислоты в артериальной крови в воротной вене и в венозной крови печени и над изменением газового обмена после внутривенного впрыскивания нейтрального раствора лактата говорят за то, что у гипертиреотичного животного нарушены как окислительные, так и синтезирующие процессы, в которые молочная кислота вовлекается в процессе обмена в нормальном организме; из-за этого гипертиреотичные животные не могут так же быстро, как в норме, устранить молочную кислоту как введенную извне, так и образовавшуюся в организме. Лактат, введенный в вену гипотиреотичным кроликам, лишь медленно исчезает из их крови.

---

[1] Jutschtschenko A. J., Biochem. Zschr., 15, 365, 1909.

[2] Hunt.

[3] Stark W., Schmerz. Nark. Anästh., 247, 1930.

[4] Eichholtz F., Dtsch. med. Wschr., 1537, 1929; Pribram B. O., там же, 1457, 1929; Lendle L., Schmerz, Nark. Anästh., 239, 1928; Stark, Nell W. u. Sebening W., Zbl. Chir., 58, 1569, 1931; Nell W., Klin. Wschr., 367, 1932; Beck A. u. Lendle L., Arch. f. exper. Path., 167, 599, 1932; Toberentz H., там же, 171, 346, 1933.

[5] Stark, Nell.

[6] Kawanishi T., Mitt. med. Akad., Kioto, 6, 329, 1932.

[7] Dye J. A. a. Waggener R. A., Amer. J. Physiol., 85, 1, 14, 1928.

[8] König W., Klin. Wschr., 634, 1929; он же, Arch. klin. Chir., 156, 1, 1930, см. также Fukui T., Fol. endocrin. jap., 8, 50, 1932.

[9] Kato K., Tohoku, J. exper. Med., 21, 238, 280, 1933. Лит.

Тиреоидектомированные кролики хуже переносят отравление сулемой[1] и мышьяком[2].

Выше уже упоминалось, что нарастание чувствительности к недостатку кислорода идет параллельно с количеством гормона в кровяном русле.

Впрыскивание тироксина не влияет на наркотическое действие перноктона[3] (бутилбромаллилбарбитуровокислый натрий) на крыс и на аналептическое действие кардиазола[4] на крыс, наркотизированных авертином.

После подвоза щитовидной железы не меняется ядовитость атропина[5], кофеина, гуанидина, никотина, пикротоксина и стрихнина[6].

По Спинелли тиреоидектомированные морские свинки более чувствительны к гуанидину, чем нормальные животные; кормление щитовидной железой восстанавливает нормальную чувствительность[7].

После тиреоидектомии анафилактический шок протекает легче[8]. Кормление щитовидной железой усиливает его.

Течение авитаминозов зависит от гормона щитовидной железы.

Как выше упомянуто, граница между хрящом и костью напоминает изменение при рахите. Однако при рахитогенном питании целебное действие рыбьего жира проявляется у них слабее, чем у нормальных животных[9]. Кормление щитовидной железой способствует возникновению экспериментального рахита у молодых собак[10].

Тиреоидектомированные животные легче переносят недостаток витамина B (бери-бери)[11]. Особенно чувствительны животные, кормленные щитовидной железой. Характерные проявления авитаминоза B, как например анорексия у собак, наступают через более короткое время: через 20, 17, 12, 20 дней у собаки, кормленной железой, против 34, 39, 23, 31 дня у нормальных животных[1]. Действие подвоза щитовидной железы особенно сильно при авитаминозах[2].

---

[1] Perrin M. et Jeandelize P., C. r. Soc. Biol., Paris, 68, 146, 1910.

[2] Они же, там же, 64, 233, 1908, см. также Hunt.

[3] Toberentz, см. также Kohn C., Klin. Wschr., 111, 1932.

[4] Toberentz.

[5] Hunt, см. также Metzner R. a. Hedinger E., Arch. f. exper. Path., 69, 272, 1912.

[6] Hunt, см. против Miyake T., Fol. endocrin. jap., 7, 43, 1931.

[7] Spinelli A., Arch. di Fisiol., 31, 598, 1932, но см. также Ogawa S., Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol., I, 1, 1926.

[8] Képinow L. et Laufenberg A., C. r. Soc. Biol., Paris, 86, 206, 906, 1922; 87, 494, 1922; Pfeiffer H., Arch. f. exper. Path., 98, 253, 1923; Parhon C. I. et Ballif L., C. r. Soc. Biol., Paris, 88, 544, 1923; Spinelli A., Riv. Pat. sper., 9, 212, 1932; см. также Minouchi T., Fol. endocrin. jap., 6, 39, 1930.

[9] Kunde M. M. a. Williams L. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 631, 1927; Amer. J. Physiol., 83, 245, 1927.

[10] Mellanby E., J. of Physiol., 57, 11, 1922.

[11] Zih A., Pfl. Arch., 214, 449, 1926. См. против Ogawa T. и Ohnishi Y., Fol. endocrin. jap., 7, 35, 1931; Jono Y., J. of orient. Med., 6, 42, 1927; Scheer K., Zschr. Kinderheilk., 39, 166, 1925; Nitta K., Fol. endocrin. jap., 3, 54, 55, 1478, 1544, 1928; он же и Nishimura S., там же, 4, 83, 1929.

С другой стороны, тиреоидектомированные морские свинки более чувствительны к недостатку витамина С (цынга). Кормление железой повидимому облегчает проявление экспериментальной цынги[3].

### у) Влияние тиреоидектомии и подвоза щитовидной железы на действие рентгеновских лучей

По Эллингеру[4] эритема и пигментация кожи, наблюдающиеся после воздействия рентгеновских лучей, протекают на ухе кролика медленнее, если животному месяца 2—3 назад была произведена тиреоидектомия и выявились признаки гипотиреоза. С другой стороны, кожная реакция протекает быстрее у кроликов, получавших тироксин до выраженной потери веса тела.

## XIII. ИЗМЕНЕНИЯ В ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕЕ ФУНКЦИЯ

Лишь путем исследования гистологической структуры щитовидной железы в разных стадиях ее функционирования возможно составить себе представление о связи структуры железы с ее функцией.

Для разрешения этого вопроса в отношении низших животных наиболее пригодны наблюдения над личинками анур и уродель. Как будет сказано ниже, метаморфоз амфибий несомненно является функцией внутренней секреции щитовидной железы. В связи с этим можно предположить, что во время метаморфоза внутрисекреторная деятельность железы весьма оживляется. В период метаморфоза эпителий щитовидной железы, которая в это время довольно велика, высок и местами многослоен. Часть эпителиальных клеток стенки фоликулов меняет свое отношение к краскам и труднее поддается окрашиванию. У некоторых видов личинок тритона изменяется содержание колоида в фоликулах; колоид становится более жидким и хуже окрашивается[5]. При соответствующем окрашивании можно обнаружить в клетках повышенное число хромофобных и хромофильных капелек колоида[1].

---

[1] **Himwich** H. E. и сотр., Amer. J. Physiol., 99, 689, 1932, **Nitta**.

[2] См. также **Arvay** A. v., Biochem. Zschr., 205, 433, 1929.

[3] **Abderhalden** E., Pfl. Arch., 198, 164, 1923; **Nobel** E. и **Wagner** R., Zschr. exper. Med., 38, 181, 1923.

[4] **Ellinger** F., Strahlentherapie, 43, 357, 1932; 48, 97, 1933; **он же**, Klin. Wschr., 1049, 1932.

[5] **Mayerowna** Z., C. r. Soc. Biol., Paris, 87, 1175, 1922; **Uhlenhuth** E., J. gen. Physiol., 6, 597, 1924; **Allen** M. B., по **Swingle** W. W., J. of exper. Zool., 37, 219, 1923; **Sklower** A., Zschr. vergl. Physiol., 2, 474, 1925 (лит.); **Champy** Ch., Arch. de Morphol., 4, 1, 1922; **Clements** D. I., J. roy. microsc. Soc., 111, 52, 138, 1932. См. отд. **Uhlenhuth** E., Arch. Entw. mechan., 109, 611, 1927; **Grant** M. P., Anat. Rec., 45, 1, 1930; 51, 17, 1932.

Во время метаморфоза резко увеличивается количество клеток. Это увеличение особенно интенсивно во время роста у личинок задних лапок и резорбции хвоста. От стадии полувзрослого головастика до периода резорбции хвоста отношение между числом клеток и объемом колоида увеличивается в 4—5 раз[2]. По окончании метаморфоза железа уменьшается или увеличивается медленнее, чем во время него; количество колоида нарастает и он становится более густым.

При частичном удалении железы метаморфоз головастиков происходит в обычное время; очевидно остатки железы продуцируют достаточно гормона. Эпителий этого остатка особенно высок[3]. Иногда, преимущественно в горах, находят личинок земледневных, у которых отсутствует метаморфоз[4], и вследствие этого можно предположить гипофункцию щитовидной железы. У таких личинок эпителий железы крайне уплощен, а железа богата колоидом[5]. Эпителий щитовидной железы аксолотлей, которые, как известно, никогда не метаморфозируют, также уплощен.

При метаморфозе угрей (Anguilla vulgaris, Anguilla rostrata) и при превращении юношеских форм плоских рыб наблюдаются изменения в щитовидной железе, позволяющие предположить наличие повышенной секреции. В начальных стадиях метаморфоза личинки угря (Leptocephalis) объем щитовидной железы резко увеличивается преимущественно за счет накопления колоида; эпителий ее низкий, кубический, позже увеличивается число мелких фоликулов, а количество колоида относительно уменьшается. В период наиболее резкого изменения формы тела во второй половине метаморфоза фоликулы освобождаются от колоида, а объем щитовидной железы в 20 раз превышает ее первоначальный размер. По окончании превращения колоид снова накопляется в фоликулах. У рыб, не проделывающих цикл метаморфоза (например форели), изменений щитовидной железы не наблюдается[6].

Состояние структуры щитовидной железы после частичного удаления ее у млекопитающих позволяет сделать важные заключения о взаимоотношении ее функций и структуры. Исследование структуры железы после частичного ее удаления производилось уже множество раз, но данные разных исследователей не вполне совпадают. По большинству авторов[1] после частичного удаления железы остаток ее обычно гипертрофируется, теряя при этом колоид; последний кроме того хуже поддается окраске. Наряду с этим многие исследователи отмечают увеличение числа митозов, разрастание эпителия и более кубическую форму его клеток (рис. 29 и 30). В некоторых пузырьках могут образоваться эпителиальные сосочки, так что

---

[1] Grant.

[2] Etkin W. N., Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole, 59, 285, 1930.

[3] Hoskyns M. M., Endocrinology, 7, 61, 1923.

[4] См. у Swingle, Uhlenhuth E., J. gen. Physiol., 1, 525, 1919; Adler L., Pfl. Arch., 164, 1, 1916.

[5] Jensen C. O., C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 315, 948, 1920.

[6] Sklower A., Zschr. vergl. Physiol., 7, 279, 1928; он же, Forsch. u. Fortschr., 6, 435, 1930.

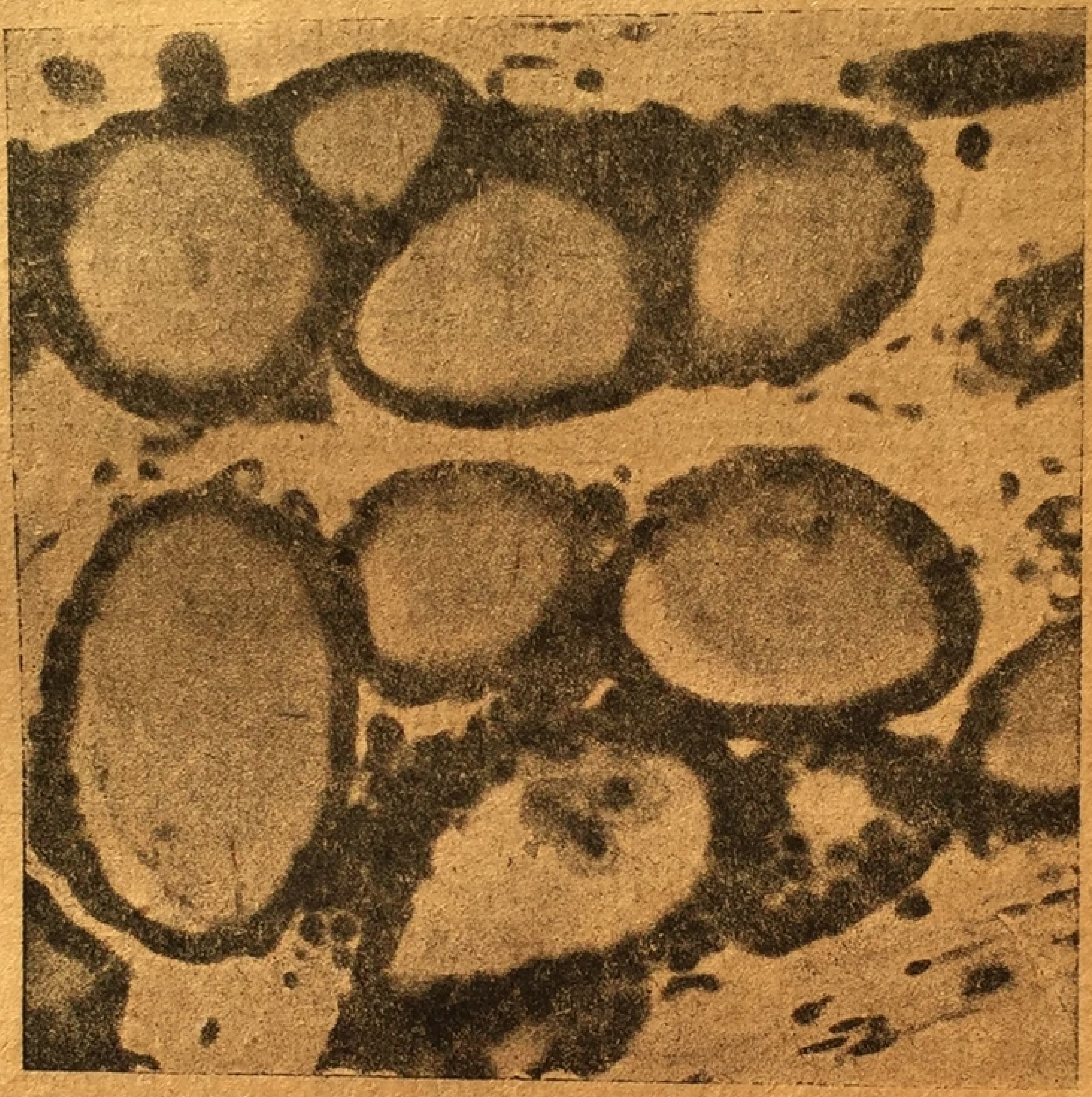


Рис. 29. Крыса. Щитовидная железа. Состояние покоя после голодания (увеличение 300) (Фогт).

гистологическая картина железы напоминает железу при базедовизме (рис. 34 б).

Поскольку вполне оправдано предположение, что гипертрофированный остаток железы продуцирует большое количество гормона, из этих исследований можно сделать заключение, что повышение секреции связано с разрастанием эпителия, уменьшением количества колоида и приобретением клетками эпителия кубической формы.

---

[1] Beresowsky S., Beitr. path. Anat., 12, 122, 1893. Des Ligneris M., Diss., Bern, 1907; Wiener H., Arch. f. exper. Path., 61, 297, 1909; Breitner B., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 25, 808, 1913; Tanberg A., J. of exper. Med., 24, 547, 1915; Manley O. T., Marine D., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 12, 202, 1915; Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., II, 347, 1917; Courrier R., C. r. Soc. Biol., Paris, 91, 1274, 1924; Halstad по Wegelin; Wegelin C., Hndb. spez. path. Anat. Hist., 8, 140, 1926; Courrier R., Rev. franç. Endocrin., 6, 10, 1928 (лит.); Breitner B., Erg. Chir., 21, 68, 1928; он же. Klin. Wschr., 97, 1929; Vogt M., Arch. f. exper. Path., 162, 129, 1931; Marston H. R., Peirce A. W., Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci., 10, 203, 1932; см. Hartoch W., Virchows Arch., 281, 507, 1931.

Упомянем наконец о наблюдениях над людьми и животными, которым была подвезена щитовидная железа. Брунс первый заметил, что после подвоза железы людям у них уменьшаются паренхиматозные зобы[1]. Эту реакцию зобов Росс применил для доказательства влияния гидролитического расщепления на гормон щитовидной железы и для определения иодотирина Брауманна.

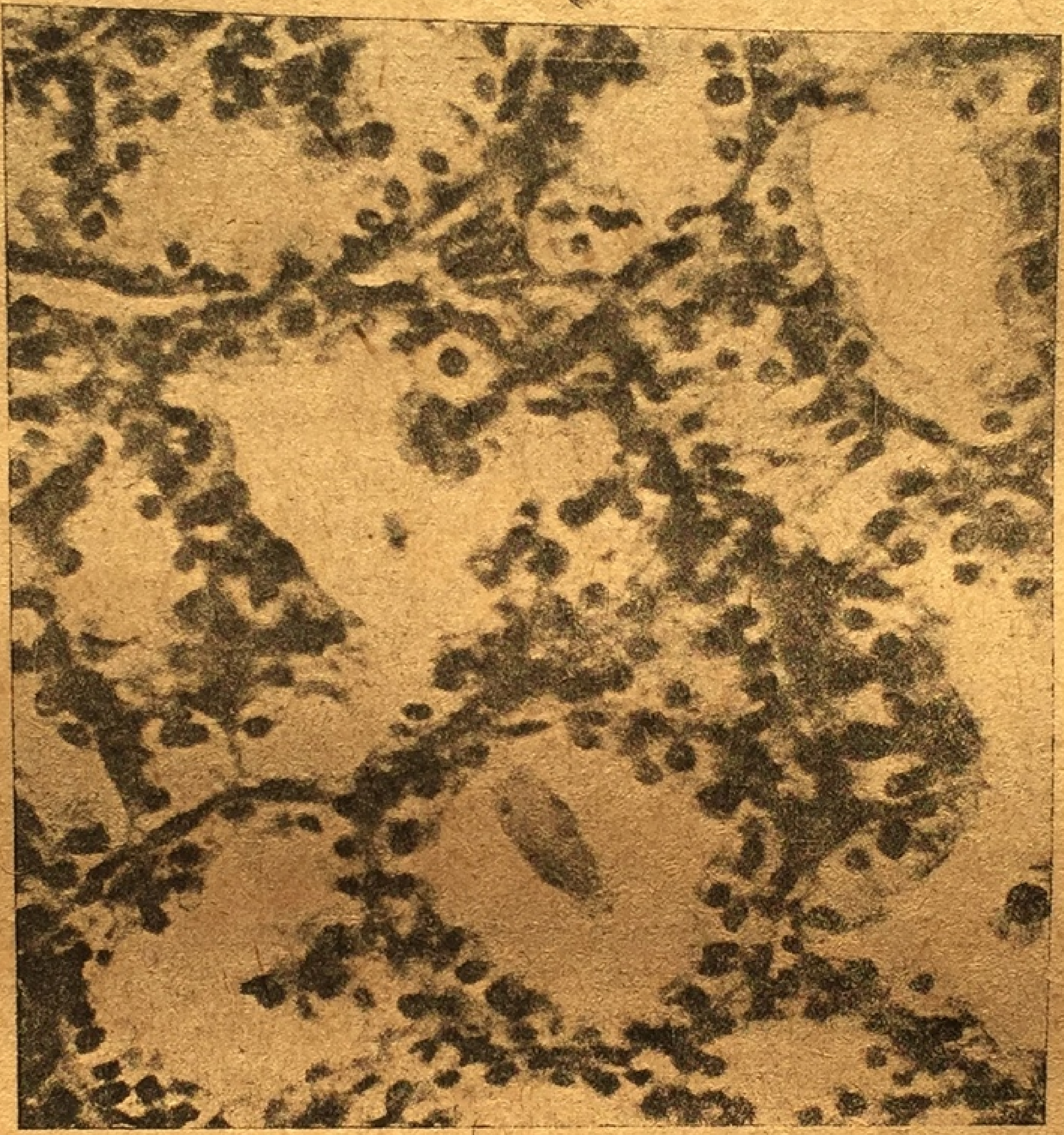


Рис. 30. Крыса. Щитовидная железа. Компенсаторная тирплазия после частичной резекции (увеличение 300) (Фогт).

В общем после подвоза тироксина или самой железы щитовидная железа млекопитающих[2] становится меньше, плотнее, менее богатой кровью, количество колоида увеличивается и он лучше окрашивается, клетки эпителия уплощаются, количество митозов уменьшается; эпителий может даже дегенерировать, фоликулы могут исчезнуть и могут образоваться колоидные кисты. При подвозе щитовидной железы собакам, в железе которых имеется гиперплазия эпителия, через короткое время наблюдается превращение гиперпластической железы в колоидную[1] (рис. 31). При низкой внешней температуре[2] эпите-

---

[1] Bruns P., Beitr. klin. Chir., 12, 647, 1894; 16, 521, 1896; Reinhold G., Münch. med. Wschr., 613, 1894; Roos E., Zschr. physiol. Chem., 21, 19, 1895; 22, 18, 1896.

[2] Lanz O., Dtsch. med. Wschr., 597, 1895; Hoskins E. R., J. of exper. Zool., 21, 295, 1916; Kahn R., Pfl. Arch., 163, 384, 1916; Herring P. T., Quart. J. exper. Physiol., 11, 337, 1917 (лит.); Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 337, 1917 (лит.); Cameron A. T. и Carmi- chael J., J. of biol. Chem., 45, 69, 1921; они же, там же, 46, 35, 1921. Они же и Sedziak F. A., Amer. J. Physiol., 58, 7, 1921; Degener L. M., Amer. J. Physiol., 60, 107, 1922; Hellwig A., Verh. dtsch. Ges. Chir., 47, 211, 1923; Courrier R., Rev. franç. Endo- crin., 6, 10, 1928; Cramer W. a. Ludford R. L., J. of Physiol., 61, 396, 1926; см. также Cramer W., Fever heat regulation и т. д., London, 1928; Gray S. H. a. Rabinovitch J., Amer. J. Pathol., 5, 485, 1929; Cen-

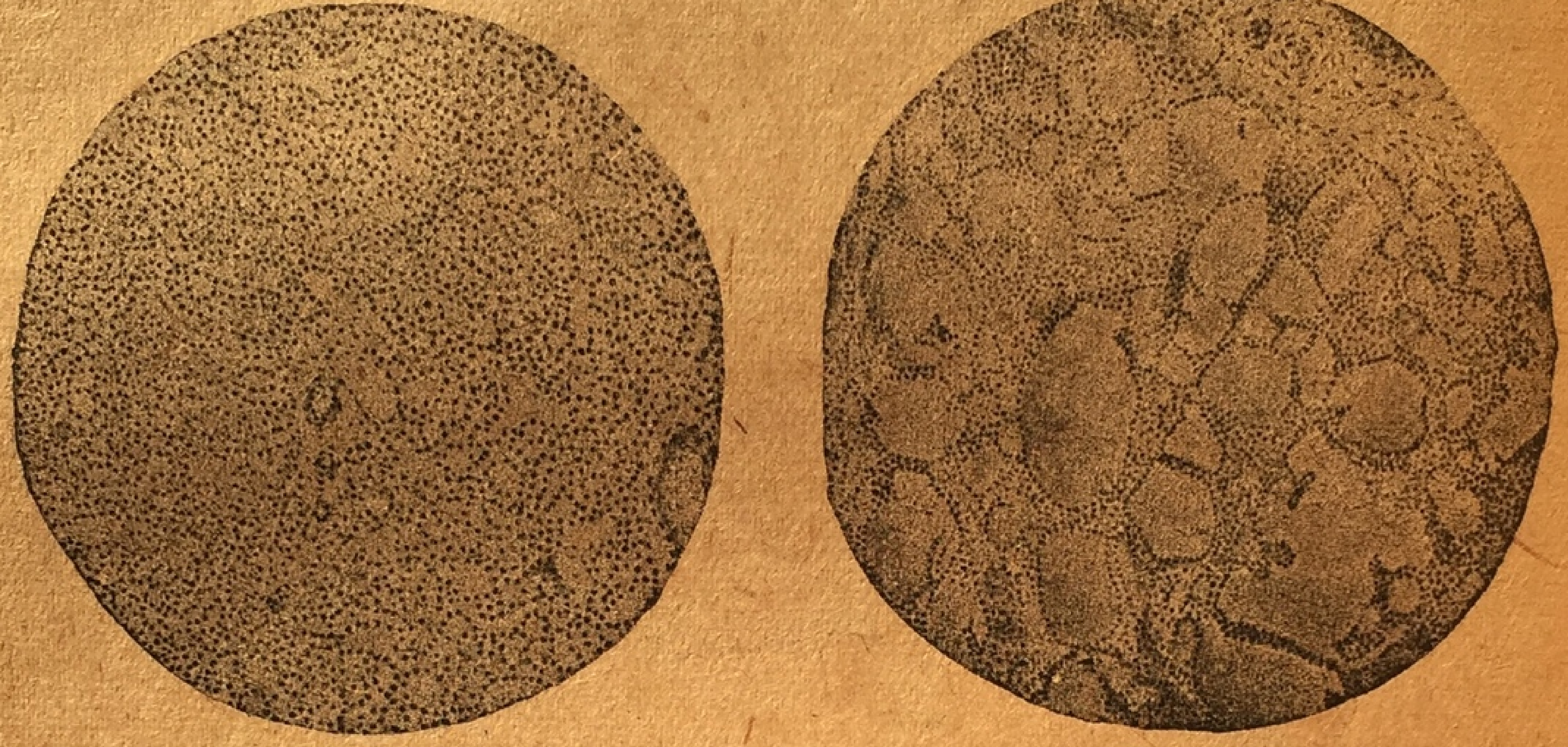


Рис. 31. Собака. Зоб. Влияние подвоза щитовидной железы на гистологическую структуру гиперпластической железы. Слева: до подвоза железы, справа: после подвоза (Брунс).

лиальные клетки щитовидной железы становятся более высокими и в них уменьшается содержание колоида; при частичном удалении железы наблюдается компенсаторная гиперплазия, увеличение числа митозов и обеднение колоидом; все эти явления исчезают после подвоза железы. Фоликулы остаются в покое, т. е. эпителиальные клетки плоски, количество митозов невелико, колоид густой[3]. Подвоз гормона останавливает у крыс появление гиперплазии, обычно наблюдающейся при питье воды, вызывающей зоб[4], и одностороннем

---

tanni G., Riv. Pat. sper., 4, 473, 1929; Huestis R. R., Yocom
H. B., Arch. Entw. mechan., 121, 128, 1930; Krogh M. и сотр., Acta path.
scand., Kobenh., 9, 37, 1932; Sidki Y., J. of Physiol., 75, 30, 1932;
Schulze H., Beitr. pathol. Anat., 90, 142, 1932; Kuschinsky G.,
Arch. f. exper. Path., 170, 510, 1933 и др.

[1] Bruns, Marine D., Williams W. W., Arch. int. Med., 1,
349, 1908; он же и Lenhart C. H., там же, 4, 253, 1909; Nichol-
son F. M., J. of exper. Med., 39, 63, 1924; см. также Frazier Ch. H.
u. Mosser W. B., Ann. Surg., 89, 849, 1929.

[2] Stoland O. O. a. Kinney M., Amer. J. Physiol., 49, 135, 1919.

[3] Wiener, Arch. f. exper. Path., 61, 297, 1909; Loeb L., Amer. J.
Path., 5, 71, 1929; он же и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 503,
1927; Breitner B., Klin. Wschr., 97, 1929.

[4] Herzfeld E. u. Klinger R., Münch. med. Wschr., 647, 1918.

питании[1]. Подвоз щитовидной железы и у птиц вызывает уплощение эпителия, увеличение фоликулов и увеличение количества колоида и лучшую его окрашиваемость[2]. С другой стороны, подвоз щитовидной железы повидимому не вызывает типичных гистологических изменений в железе аксолотлей. Ромейс и Кан наблюдали гиперплазию, Уленгут и Шварцбах— уменьшение количества пузырьков и их дегенерацию[3].

Таким образом искусственное повышение количества гормона, обращающегося в организме, ведет к увеличению колоида и к уменьшению массы уплощающегося эпителия. Эти исследования позволяют нам считать данную гистологическую структуру выражением состояния покоя железы.

Это предположение подтверждается также результатами опытов Герарда и Мак Интайра[4] над тканевым дыханием срезов щитовидной железы, которое было определено по методу Варбурга. Срезы из щитовидной железы собак, кормленных в течение 3—6 недель порошком из железы, потребляли примерно на 30% меньше кислорода, чем ткань щитовидной железы нормальных животных; в то же время все остальные исследованные ткани этих гипертиреотичных собак потребляли на 25% больше кислорода, чем в норме.

Окончательное доказательство приведенных здесь суждений о связи структуры и функции железы дали исследования над влиянием передней доли гипофиза на щитовидную железу. Эти опыты будут изложены ниже. Исследования тонкой цитологической структуры клеток железы (например гольджиевского аппарата) повидимому не позволяют (в особых случаях) утверждать наличие связи между структурой и функцией.

## XIV. ФИЗИОЛОГИЯ СЕКРЕЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### а) Холоднокровные позвоночные

До настоящего времени физиологическое значение щитовидной железы выявлено лишь для неотеничных форм холоднокровных позвоночных. Как было сказано выше, следствием удаления у них щитовидной железы является выпадение метаморфоза, при котором они превращаются в сухопутное животное; подвоз щитовидной железы вызывает это превращение.

---

[1] Fordyce A. D., Edinburgh med. J., 9, 55, 1912; Abel A. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 73, 287, 1924; McCarrison R., Indian J. med. Res., 18, 11, 1311, 1930/31.

[2] Larionow W. Th. и Kusmina N., Biol. Zbl., 51, 81, 1931; Ohnishi Y., Pol. endocrin. jap., 7, 168, 1931; Woitkewitsch A. A. и Nowikow B. G., Biol. Zbl., 53, 67, 1933.

[3] Abderhalden E. и Schiffmann O., Pfl. Arch., 183, 197, 1920; Uhlenhuth E. a. Schwartzbach S., Brit. J. exper. Biol., 5, 1, 1927; Romeis B., Arch. Entw. mechan., 41, 57, 1915; Kahn R. H., Pflüg. Arch., 163, 384, 1916.

[4] Gerard R. W. a. Mc Intire M., Amer. J. Physiol., 103, 225, 1933.

Гистологические исследования щитовидных желез личинок анур, уродел, юношеских форм угрей и плоских рыб во время метаморфоза также подтверждают, что последний является следствием повышения внутрисекреторной деятельности.

При пересадке глаз или жабер личинки саламандры на другую личинку они изменяют свою структуру во время метаморфоза рецептора, а не донора. Это также доказывает гуморальный характер возникновения метаморфоза. Щитовидная железа личинок амфибий в период метаморфоза содержит вещества, вызывающего метаморфоз, больше, чем раньше. Это показывает результат пересадки молодым головастикам желез личинок, находящихся в различных стадиях развития[1].

Некоторые виды аксолотлей как правило не метаморфозируют. Их щитовидные железы очень малы, а содержание пузырьков не соответствует колоиду нормальных желез. Однако ткань щитовидной железы аксолотлей содержит гормон, ускоряющий метаморфоз[2]. Поскольку аксолотль может метаморфозировать после искусственного подвоза гормона, можно предположить, что его щитовидная железа выделяет в кровяное русло слишком мало активного секрета.

Часть perennibranchiata[3] потеряла способность преобразовываться в сухопутную форму под влиянием щитовидной железы, хотя они обладают последней. Слепой и беспигментный typhlomolge rathbuni или вовсе не имеет железы или обладает лишь ее рудиментом; он потерял способность метаморфозировать под влиянием гормона. Proteus anguinus, который также слеп и беспигментен, хотя и имеет щитовидную железу, но не метаморфозирует под влиянием ее подвоза.

Синильная кислота тормозит спонтанный метаморфоз головастиков, но она не действует, когда он уже начался[4]. Вследствие этого можно предположить, что синильная кислота задерживает либо образование гормона, либо его отделение.

Опыты Вейгмана[5] говорят за то, что щитовидная железа регулирует интенсивность обмена холоднокровных позвоночных. Он исследовал образование углекислоты у ящерицы (lacerta vivipara) и установил, что в период повышенного обмена весной и летом фоликулы щитовидной железы построены из кубических эпителиальных клеток с округлым ядром; осенью и зимой эпителий фоликулов плоский, что соответствует низкому уровню обмена. Повидимому функция щитовидной железы принимает участие в периодическом линянии амфибий и рептилий[1]. Еще не выяснено, влияет ли внутренняя секреция железы на рост вне периода метаморфоза.

---

[1] Slowikowska St., C. r. Soc. Biol., 89, 1396, 1923; Swingle W. W., J. of exper. Zool., 37, 219, 1923.

[2] Swingle W. W., J. of exper. Zool., 36, 397, 1922.

[3] Jensen по Swingle; Swingle W. W., J. of exper. Zool., 36, 397, 1922; Uhlenhuth E., Amer. Naturalist, 55, 193, 1921; он же, Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole, 45, 303, 1923 (литерат.).

[4] Haffner F., Klin. Wschr., 1927, 1932.

[5] Weigmann R., Zschr. wiss. Zool., 142, 491, 1932.

### б) Птицы

Наблюдения над недостаточным оперением тиреопластических цыплят позволяют предположить, что функция щитовидной железы имеет значение для правильного роста перьев у молодых птиц[2].

Сезонные изменения величины железы и содержание колоида в ней[3] говорят за то, что щитовидная железа взрослых птиц в разное время года неодинаково активна. Осенью и зимой железа больше, чем весной и летом (у грачей железа может достигать восьмикратного размера). Осенью и зимой накапливается больше колоида, чем в остальные времена года[4].

У кур[5], которые находились в условиях искусственного освещения с выключением ультрафиолетовых лучей, вес щитовидной железы почти удваивался. При гистологическом исследовании отмечалась гиперплазия эпителия, обеднение колоидом или полное его отсутствие.

Как уже упоминалось выше, щитовидная железа является решающим фактором в периодически наступающем линянии. Однако линяние, связанное с определенным временем года, не является функцией железы. Во время линяния гистологические исследования щитовидной железы кур не позволяют предположить повышение активности. Эпителий фоликулов плоский, а сами они велики и содержат много колоида[6]: у тиреоидектомированных уток и селезней линяние происходит нормально[7].

После экстирпации селезенки у кур щитовидная железа вначале повышает свое действие: эпителий фоликулов становится больше, аппарат

---

[1] См. у Uhlenhuth, Drzewicki S., Arch. Entw. mechan., 114, 155, 1928; Adams A. E. и сотр., J. of exper. Zool., 68, 1, 1932 (лит.); он же, J. of exper. Biol., 10, 247, 1933.

[2] Schwarz E., Arch. Entw. mechan., 123, I, 1930; он же, Züchter 154, 1931.

[3] Riddle O., Amer. J. Physiol., 73, 5, 1925; он же и Fisher W. S., там же, 72, 464, 1925; Cruickshank E. M., Biochem. J., 23, 1044, 1929; Macowan M. M., Quart. J. exper. Physiol., 21, 383, 1932; Podhradsky J., по Ber. Biol., 25, 342, 1933.

[4] Haecker V., Schweiz. med. Wschr., 56, 337, 1926.—Cruickshank.

[5] Turner K. B., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 204, 1930.

[6] Cruickshank, см. также Woitkewitsch A. A., Biol. Zbl., 53, 115, 1933.

[7] Zawadowsky M. M., Endokrinol., 5, 353, 1929; см. против Crew F. A. E., цит. стр. 107, сноска 2; он же, Arch. Geflügelkde, I, 234, 1927.

Гольджи резко выражен. Позже эпителиальные клетки становятся ниже, а аппарат Гольджи едва заметным[1].

## в) Млекопитающие

### 1) Размер нормальной секреции железы

Еще неизвестно, сколько иода содержится в организме в виде иодсодержащего гормона щитовидной железы. Может быть исчислено лишь приблизительное максимальное количество. По некоторым анализам[2] кровь нормальных людей и животных содержит около 10—20 $\gamma$ иода на 100 г; в тканях содержание несколько выше: в мышцах 25—30 $\gamma$ %, в печени 35—40 $\gamma$%. В общем приблизительное содержание иода в организме за исключением иода щитовидной железы может быть оценено максимум в 20—30 $\gamma$ %, т. е. в организме взрослого человека весом в 70 кг содержится 15—20 мг. Приблизительно половина иода находится в виде неорганических соединений. Таким образом едва 7—10 мг иода приходится на гормон щитовидной железы, что соответствует примерно 10—15 мг тироксина[3].

Можно предположить, что количество иода, вводимого непрерывно парентерально в виде тироксина, которое в состоянии вернуть окислительные процессы тяжелого микседематика к нормальному уровню и которое может поддержать их на этом уровне, примерно соответствует количеству иода, выделяемого щитовидной железой в виде тиреоглобулина. Имеется однако лишь немного достойных доверия данных о ежедневных дозах тироксина, необходимых для поддержания нормального окисления при микседеме. По Племмеру и Бутби[4] для этой цели достаточны ежедневные внутривенные впрыскивания менее 1 мг тироксина. Томсон и его сотрудники, как видно из таблицы 23, поддерживали основной обмен взрослых микседематозных людей на нормальном уровне при помощи ежедневных подкожных или внутривенных впрыскиваний 0,3—0,4 мг тироксина. Как видно из таблицы 23, Томсону и сотр.[1] удалось сохранять нормальный основной обмен у микседематозных людей при помощи впрыскиваний 0,3—0,4 мг тироксина. Указания о выравнивании пониженного обмена у микседематозных при помощи дачи щитовидной железы внутрь могут быть использованы только для определения высшей дозы, так как повидимому при этом методе введения не все количество железы всасывается в активной форме. В одном случае тяжелой послеоперационной микседемы Ферстер дал больному 187 г свежей железы за 257 дней, т. е. для исцеления потребовалось менее 1 г железы в день[2]. По Бутби и его сотрудникам[3] иногда достаточно давать ежедневно 0,06—0,07 г сухой железы, обычно же необходимо 0,09—0,13 г.

---

[1] Sumori S. и Inouye T., Okayama—Igakkai—Zasshi (японск.), 44, 71, 1932.

[2] Kendall E. C., Endocrinology, 3, 156, 1919; Veil W. H. u. Sturm A., Dtsch. Arch. klin. Med., 147, 166, 1925; Sturm A., там же, 161, 129, 1928; он же и Buchholz B., там же, 161, 227, 1928; он же, Klin. Wschr., 1649, 1931; он же и R. Schneeberg, Zschr. exper. Med., 86, 665, 1933. Только иод в крови. Baldauf L. K. u. Pincussen L., Klin. Wschr., 1825, 1930; Billmann G., Hosp. tid. (датск.), 74, 395, 1931; Nitzescu I. I. a. Binder E., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 279, 1931; Breitner B., Dtsch. med. Wschr., 956, 1932; Dodds E. C. и сотр., Lancet, 223, 608, 1932; Schittenhelm A., Med. Klin., 275, 1932; он же и Eisler E., Zschr. exper. Med., 86, 309, 360, 368, 1933; Elmer A. W., Dtsch. Arch. klin. Med., 174, 390, 1933 и др.

[3] См. также Boothby W. M., J. amer. med. Assoc., 77, 252, 1921; он же и Baldes E. J., J. of Pharmacol., 25, 139, 1925.

[4] Plummer H. S. a. Boothby W. M., Amer. J. Physiol., 55, 295, 1921.

*Таблица 23 (по Томсону и сотрудникам)*

**Высота основного обмена при постоянном подвозе различных доз тироксина и сухой щитовидной железы в 2 случаях микседемы**

| Метод лечения | Основной обмен в % к нормальному обмену * | |
|---|---|---|
| | случай 1 | случай 2 |
| Без лечения . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | —33 | —41 |
| 0,05 мг тироксина ежедневно внутривенно . . . . . | | —34 |
| 0,01 » » » » . . . . . | —21 | —25 |
| 0,2 » » » » . . . . . | — 7 | —15 |
| 0,3 » » » » . . . . . | + 1 | — 8 |
| 0,4 » » » » или подкожно . . . . . . . . . . . . . | | + 5 |
| 1,5 » » каждый 5-й день . . . . . . . . | + 3 | |
| 2,0 » » подкожно каждый 5-й день . . . | — | + 6 |
| 3,0 » » внутривенно каждый 10-й день | — 9 | |
| 0,065 г сухой щитовидной железы ** ежедневно внутривенно . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | — 6 | —16 |
| 0,1 г сухой щитовидной железы ежедневно внутривенно . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . | + 7 | — 7 |

Случай 1. Женщина 42 лет, вес 70 кг, рост 159 см.
Случай 2. Женщина 38 лет, вес 55 кг, рост 153 см.

* Определение основного обмена по Сенборн—Бенедикту; стандарт—по Об—Дюбуа.

** Содержание иода 0,23%.

Длительные опыты Магнуса Леви[4] над взрослым микседематозным показали, что ежедневный подвоз 0,9 мг иода в виде порошка щитовидной железы или в виде иодотирина ускоряет пульс выше нормы. По Племмеру[1] необходимо давать ежедневно внутрь около 1 мг иода в форме тироксина, для того чтобы поддержать на нормальном уровне основной обмен атиреотичного человека. Томсон и его сотрудники должны были для той же цели давать ежедневно 0,1 г порошка щитовидной железы, что примерно соответствует 0,25 мг иода (табл. 23).

---

[1] Thompson W. O. и сотр., J. clin. Invest., 12, 235, 1933.

[2] Förster F., Dtsch. med. Wschr., 181, 201, 248, 1897.

[3] Boothbu W. M. и сотр., Erg. Physiol., 24, 728, 1926.

[4] Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 268, 1897; 52, 201, 1904.

Соответственно этому щитовидная железа взрослого человека повидимому выделяет ежедневно в организм количество гормона, примерно соответствующее 0,25 мг иода, для того, чтобы поддержать нормальный обмен.

### 2) Влияние голода и подвоза пищи на секрецию щитовидной железы

Гистологические изменения щитовидной железы[2], наступающие при полном голодании, отдельными авторами описываются различно. Большинство отмечает атрофию эпителия, связанную с уменьшением колоида; в эпителиальных клетках уменьшается число митохондриев (рис. 32). По Миссироли в щитовидной железе голодающего кролика в первые дни голодания наблюдается значительное накопление колоида и уплощение эпителиальных клеток; позже на передний план выступает атрофия эпителия и уменьшение колоида. При резком недокармливании[3] или при недостаточном одностороннем[4] или наконец бедном витаминами питании[5] гистологическая картина в целом указывает на ограничение внутрисекреторной деятельности. Щитовидная железа атрофируется особенно при недостатке антиневротического витамина В. Содержание иода в щитовидной железе уменьшается при голодании; повышение внешней температуры задерживает этот процесс.

---

[1] Plummer H. S., J. amer. med. Assoc., 77, 243, 1921.

[2] Лит. у Wegelin C., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 64, 1926; Missiroli A., Pathologica, 2, 38, 1910; он же, Arch. ital. Biol., 55, 115, 1911; Vincent S. a. Hollenberg M. S., J. of Physiol., 54, LXIX, 1920/21; Jackson C. M., Amer. J. Anat., 19, 305, 1916 (лит.); Nicholson F. M., J. of exper. Med., 39, 63, 1924.

[3] Jackson, Watson Ch., J. of exper. Zool., 5, 239, 1913; Ste- wart Ch. A., Amer. J. Physiol., 48, 67, 1919; Chang H. Ch., Amer. J. Physiol., 73, 275, 1924; Rabinovitch J., Amer. J. Path., 5, 87, 1929.

[4] Tsuji K., Acta Scholae med., Kioto, 3, 713, 1920; Hart C., Berl. klin. Wschr., 533, 1921; Abel A. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 73, 287, 1924; Cramer W., J. of Physiol., 57, LXIX, 1923; Marine D. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 822, 1929.

[5] McCarrison, по Sharphey-Schafer E., Endocrin. Organs, London, I, 1924; Hintzelmann U., Arch. f. exper. Path., 100, 353, 1923; Glanzmann E., Ib., Kinderheilk., 101, I, 1923; Souba A. J., Amer. J. Physiol., 70, 181, 1923; Lopez-Lomba J., C. r. Acad. Sci., Paris, 176, 1417, 1923; Korenchevsky V., J. of Path., 26, 207, 1923; Nicholson, Satwornitzkaja A. S. u. Simnitzky W. S., Virch. Arch., 266, 329, 1927; Sankaran G., Indian J. med. Res., 19, 71, 1931; Spence A. W., Brit. J. exper. Path., 13, 157, 1932.

По Миссироли уже через несколько часов после подвоза пищи голодающим кроликам из пузырьков исчезает колоид, эпителий становится высоким и в нем появляются зернышки: теперь явно в кровяное русло попадает больше колоида. В некоторых опытах Тренделенбурга и Фогта[1] гистологические изменения железы, описанные Миссироли, как правило могли быть обнаружены у кроликов и крыс, голодавших 3—4 дня, через 20—30 часов после дачи пищи.

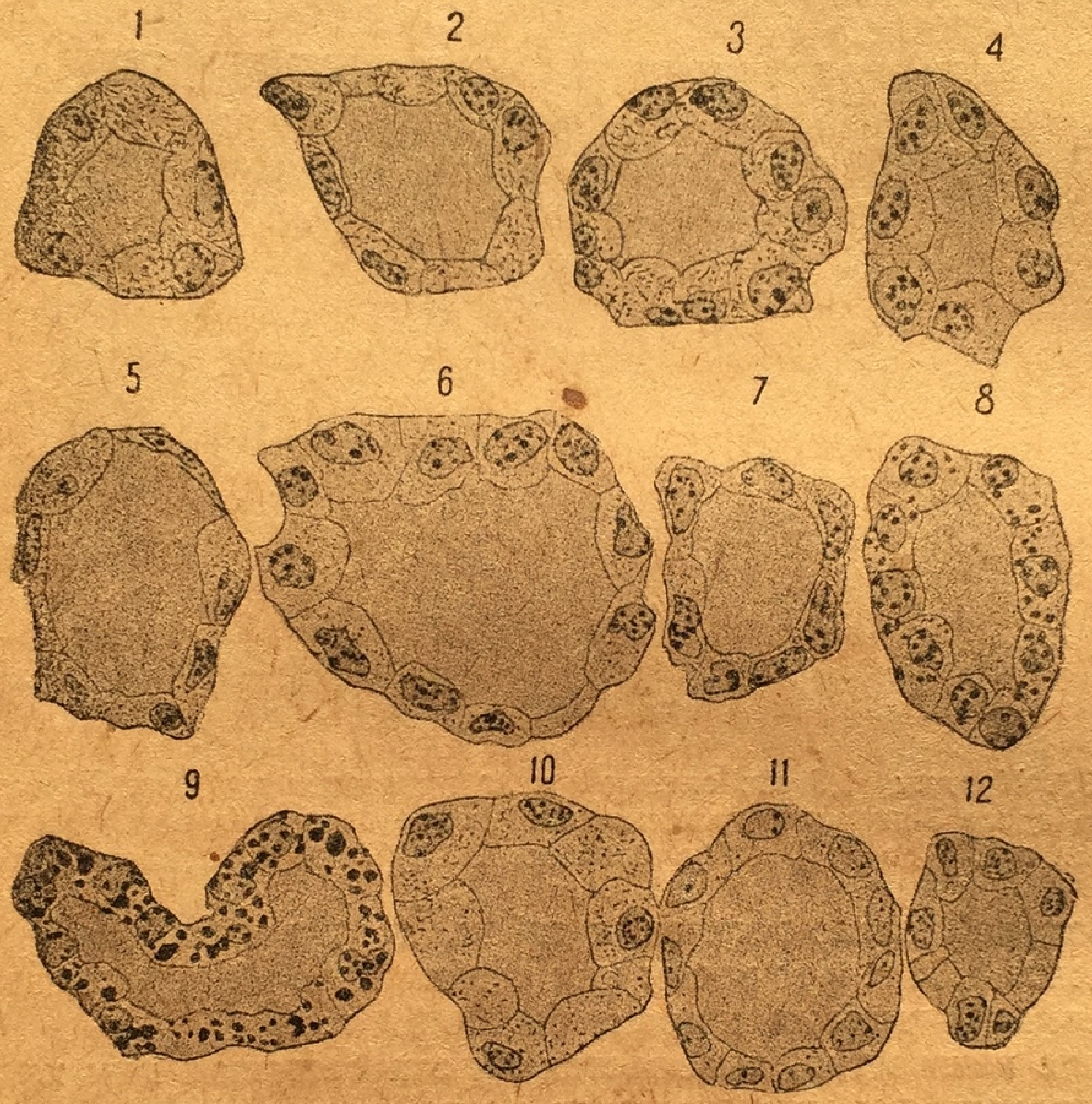


Рис. 32. Щитовидная железа морской свинки. Влияние на митохондрии. 1 и 2—компенсаторная гипертрофия; 3 и 4—после кормления щитовидной железой; 5 и 6—после подвоза иодистого калия; 7, 8 и 9—после 3-, 4- и 6-дневного голодания (вместе с исчезновением митохондриев в цитоплазме появляются капельки, окрашиваемые осмиевой кислотой в черный цвет); 10—норма; 11—недостаток витамина В; 12—посмертно (по Никольсону).

Неизвестно, как возникают вышеописанные изменения в строении щитовидной железы. Опыты, при которых у кроликов полностью, а у крыс частично выключалась симпатическая иннервация железы, показали, что она не необходима для возникновения реакции на голод и кормление (рис. 33 и 34).

---

[1] Vogt M., Arch. f. exper. Path., 162, 129, 1931.

Подвоз мяса[1] вызывает у крыс и кроликов разращение эпителия; в пузырьках накапливается мало колоида. По Ватсону[2] у кур резко (до 8 раз) увеличивается щитовидная железа, вес падает и птицы теряют оперение; гистологически щитовидные железы не отличаются от желез контрольных животных. Дача жира собакам и голубям также вызывает гиперплазию щитовидной железы[3]. Мелленби и Мелленби нашли, что вес щитовидной железы молодых собак, получавших много жира, равнялся 8,04 г, в то время как средний вес железы животных, кормленных рыбьим жиром, был 0,59 г.

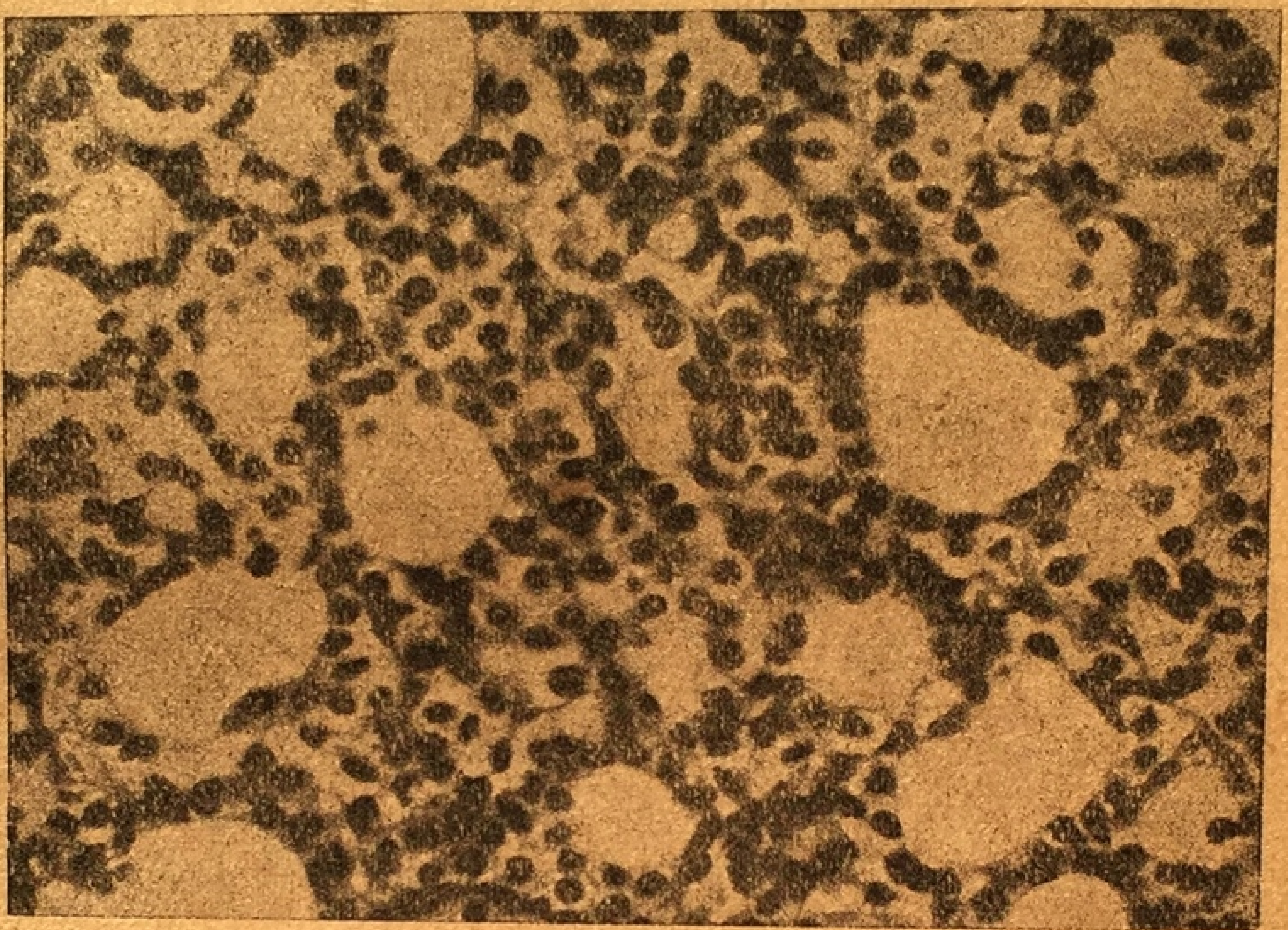


Рис. 33. Кролик 1,8 кг; спинной мозг перерезан на шее. Щитовидная железа после 3-дневного голодания. Падение веса тела во время голодания с 1,76 до 1,36 кг (увеличение 300) (Фогт и Тренделенбург).

Еще неизвестно, вызывается ли эта белковая или жировая гиперплазия непосредственным воздействием пищевых веществ или продуктов их расщепления на эпителий железы, или гиперплазия является выражением бо́льшего потребления гормона щитовидной железы при этих видах питания.

По Потику и Ре[4] в щитовидной железе собак, голодавших 18 часов, через 4—6 часов после дачи мяса увеличивается количество триптофана.

---

[1] Tanberg A., J. of exper. Med., 24, 547, 1915; Burget G. E., Amer. J. Physiol., 44, 492, 1917 (лит.); Watson Ch., J. of Physiol., 32, XVI, 1905; 34, XXIX, 1906; 36, 1, 1907; он же, Quart. J. exper. Physiol., 5, 229, 1912; Tanabe H., Beitr. path. Anat., 73, 415, 1925; см. также Wegelin C., Handb. spez. path. Anat. Hist., S. 67, 1926; Macarrison R., Indian J. med. Res., 18, 619, 1930—1931.

[2] Watson Ch., J. of Physiol., 31, V, 1904.

[3] Marine D., Lenhart C. H., J. of exper. Med., 13, 455, 1911; McCarrison по Wegelin; Mellanby E. a. Mellanby M., J. of Physiol., 55, VII, 1921; Tsuji K., Acta Scholae med. Kioto, 5, 329, 1922; см. также Sugai M.; Trans. jap. path. Soc., 19, 66; 1929; Takeda K., там же, 19, 32, 1929.

[4] Potick D. et Re P. M., C. r. soc. Biol., Paris, 108, 135, 1931.

На основании одного наблюдения можно предположить, что повышенный подвоз белков вызывает увеличенное расходование гормона щитовидной железы, которое в свою очередь ведет к компенсаторной гиперфункции последней. При кормлении беременных свиней пищей, содержащей много белков и мало иода, у новорожденных поросят наблюдаются микседематозные явления: они безволосы. Это не наблюдается при пище, бедной белками, а также при добавлении солей иода, дающих щитовидной железе возможность повысить свою секрецию[1].

В связи с изложенным приобретает значение наблюдение Мак Керриссона над взрослыми крысами: при кормлении их пищей, богатой белком, они выделяли с мочой больше иода, чем при нормальной пище, и примерно одинаковом в обоих случаях подвозе иода. Щитовидная железа становилась у них несколько меньше, чем у нормальных животных. Уменьшение секреции щитовидной железы во время голода повидимому является причиной понижения продукции тепла и резкой задержки окисления белков, обычно наблюдающихся при недокармливании[2]. Однако еще неизвестно, в какой мере эта гипофункция щитовидной железы участвует в биологическом при-

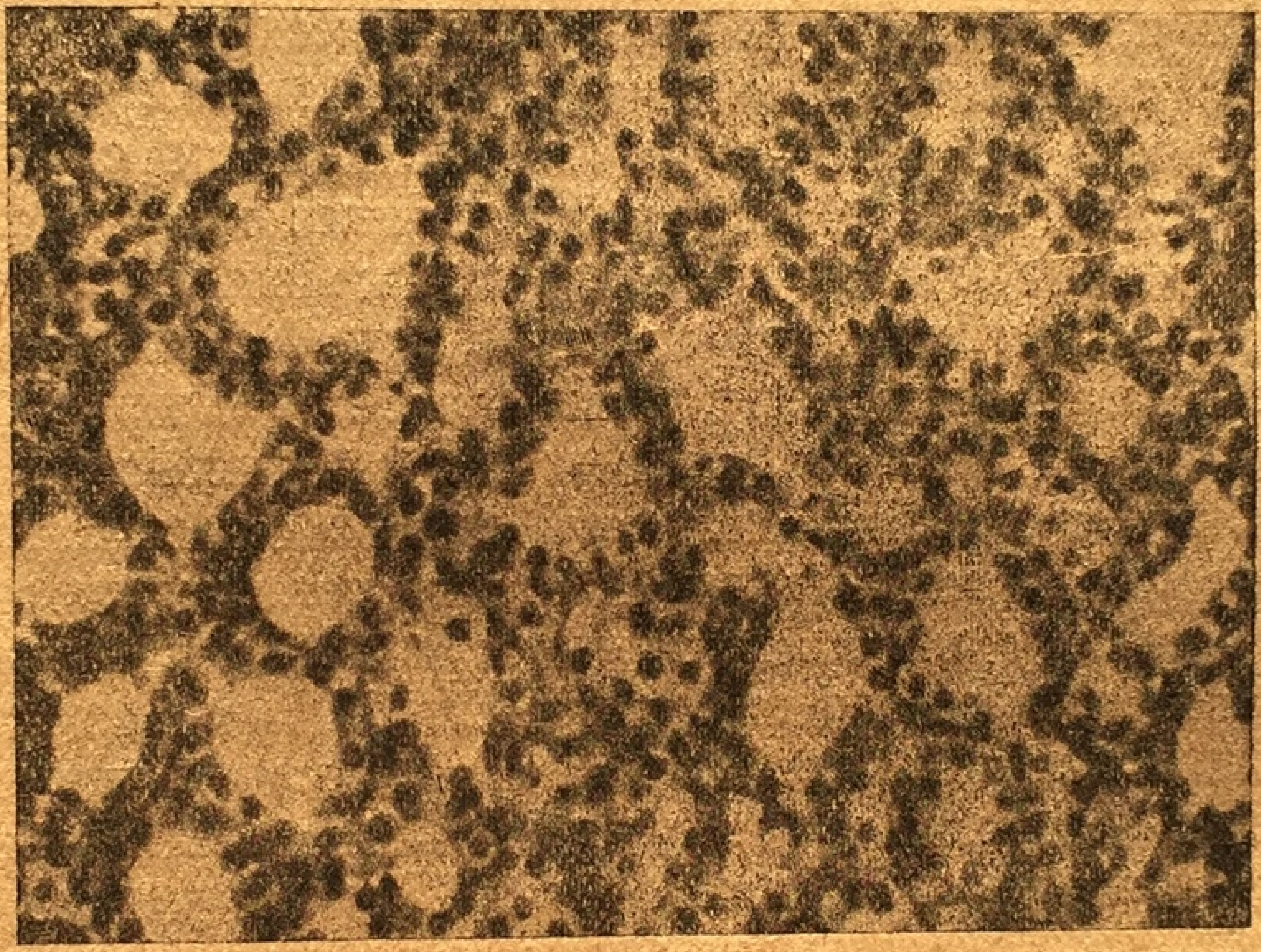


Рис. 34. Кролик 1,71 кг; спинной мозг перерезан на шее. Щитовидная железа через 20 часов после кормления вслед за 3-дневным голоданием. Прибыль веса вследствие кормления с 1,28 до 1,5 кг (увеличение 300) (Фогт и Тренделенбург).

---

[1] Hart E. B. a. Steecnbock, J. of biol. Chem., 33, 313, 1918; см. также Hoffmann J. по Endokrinologie, S. 451, 1931.

[2] См. у Grafe E., Erg. Physiol., 21, 130, 1923; он же, Handb. norm. path. Physiol., 5, 212, 1928.

способлении к уменьшенному подвозу энергии. Как известно, последняя фаза недокармливания характеризуется усиленным распадом белка. Выше мы уже указывали, что этот предсмертный распад белка наблюдается и при отсутствии железы и таким образом не может рассматриваться как выражение предсмертной гиперсекреции. Можно согласиться с Вержаром[1], что задержка секреции железы участвует и повинна в понижении окисления, наблюдаемом у голубей, больных бери-бери. У этих голубей щитовидная железа бедна гормоном[2]. До того пока щитовидная железа атрофируется вследствие недостатка витаминов, она выделяет больше секрета. По Рейд Генту[3] сопротивляемость мышей к ацетонитрилу временно повышается при безвитаминной диете и становится еще больше при подвозе тироксина; при подвозе тироксина во время питания пищей, содержащей витамины, увеличение сопротивляемости выражено не так резко. На основании своих опытов Рейд Гент делает вывод, что определенные виды питания повышают у мышей секрецию щитовидной железы[4]. Так например он нашел, что при питании овсяной мукой и печенью сопротивляемость к ацетонитрилу повышается и смертельная доза доходит до 4,3 мг на 1 кг, в то время как мыши, получавшие молоко, яйца и сухой бисквит, погибали от дозы в 0,15 на 1 кг. Это изменение ацетонитриловой реакции отсутствовало или было ослаблено у тиреоидектомированных животных, у которых естественно повышение секреции было невозможно. При чрезмерном питании окислительные процессы в животном организме повышаются выше уровня, соответствующего приросту веса[5]. В этом избыточном потреблении участвует повышенная секреция железы, так как у собак она уменьшается после тиреоидектомии[6].

Высокое содержание в пище соединений кальция способствует у крыс возникновению гиперплазии на почве недостатка пищи и иода[7]; при этом вес щитовидной железы может резко повыситься[8].

---

[1] Verzár F., Vásárhelyi B., Pf. Arch., 206, 675, 1924, Vásárhelyi B., там же, 212, 240, 1926; см. также Arvay A., Biochem. Zschr., 192, 369, 1928.

[2] Verzár; Pighini G., Biochimica o Ter. sper., 14, 249, 1927.

[3] Hunt, Reid, Amer. J. Physiol., 63, 257, 1923.

[4] См. также Paal H. и Huber W., Arch. exper. Path., 162, 521 (1931); он же и H. O. Kleine, Beitr. path. Anat., 91, 322, 1933.

[5] См. у Grafe E., стр. 179.

[6] Eckstein E. u. Grafe E., Zschr. physiol. Chem., 107, 73, 1919.

[7] Tanabe H., Beitr. path. Anat., 73, 415 1925, Kraus W. E.; Monroe C. F., J. of biol. Chem., 89, 581, 1930; Hellwig C. A., Klin. Wschr., 1930, 1913; он же, Arch. of Path., 11, 709, 1931; Levine H., J. of biol. Chem., 97, C. 1932; Thompson J., Endocrinology, 17, 537, 1933; см. также McCarrison, R. Indian J. med. Res., 18, 577, 1930—1931.

[8] Kraus u. Monroe; Levine.

Некоторым исследователям[1] не удалось добиться гистологических изменений в железе или повышения ее веса при пище, бедной иодом; это зависит повидимому от того, что выключение иода было недостаточным.

При длительном кормлении кроликов капустой или другими видами brassica удается получить у них гиперплазию щитовидной железы[2]. В течение нескольких недель эпителий фоликулов становится выше, а колоид жидким, количество же его скудным. Если кормление такой капустой продолжается достаточно долго, возникает картина дифузного паренхиматозного зоба. Фоликулы невелики и не содержат колоида; эпителий высокий, кубический. Щитовидная железа животных, кормленных капустой, может резко увеличиться. Чесней, Клаусон и Вебстер нашли, что у 486 таких животных свежая щитовидная железа весила в среднем 2,9 г по сравнению с 0,2 г у нормальных кроликов. У некоторых из этих животных вес железы достигал 40 г. Другие авторы находили гораздо меньшие увеличения веса железы[3]. Поведение животных, кормленных капустой, почти не отличается от нормы; их теплопродукция повидимому немного понижена[4].

Вещества, находящиеся в капусте и вызывающие появление зоба, неизвестны. Попытки химиков изолировать их или повысить их концентрацию еще не дали ясных результатов[5]; выяснение этого вопроса затрудняется тем обстоятельством, что активность капусты меняется от места произрастания и времени года.

### 3) Влияние наружной температуры на секрецию щитовидной железы

На основании гистологических исследований Адлера[6] (над головастиками) можно предположить, что при понижении наружной температуры деятельность щитовидной железы усиливается, при повышении же тормозится. По его данным в Альпах у головастиков большая щитовидная железа с многочисленными небольшими фоликулами, адриатические же головастики отличаются малыми железами с немногими крупными фоликулами. При содержании головастиков в теплой воде (28—31,5°) их метаморфоз запаздывает, щитовидная железа становится маленькой и атрофичной. В холодной воде (8—10°) метаморфоз ускоряется. При переносе головастиков из теплой в холодную воду эпителий железы разрастается и становится высоким, железа увеличивается, а колоид разжижается.

---

[1] См. Hellwig C. A., Endokrinologie, 6, 161, 1930; Jackson C. M. a. M. T. P'an, Endocrinology, 16, 146 (1932) (добавление рыбьего жира).

[2] Chesney A. M., Clawson T. A. и Webster B., Bull. Hopkins Hosp., 43, 261, 1928; Marine D. и сотр., Proc. soc. exper. Biol. a. Med., 26, 822, 1929; 27, 1025, 1930; Webster B. u. Chesney A. M., Amer. J. Path., 6, 275, 1930; Webster B. и сотр., J. of exper. Med., 53, 81, 1931; он же, Endocrinology, 16, 617, 1932; он же, Amer. J. Anat., 52, 147, 1933; McCarrison R., Indian J. med. Res., 18, 1311, 1931; Zeckwer I. T., Amer. J. Path., S. 235, 1932; Bianchi C. C., Beitr. path. Anat., 90, 539, 1933.

[3] McCarrison; Zeckwer; Bianchi.

[4] Webster B., Bull. Hopkins Hosp., 43, 278, 1928; см. также Baumann E. J. и сотр., J. of biol. Chem., 94, 383, 1931.

[5] Webster B. a. Cipra A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 27, 1026, 1930; Baumann E. J. и сотр., там же, 28, 1017, 1931; Webster B., там же, 29, 1070, 1931—1932; Westra J. J. и Hunter V., там же, 30, 1157, 1933; Marine D. и сотр., J. of exper. Med., 57, 121, 1933; McCarrison.

[6] Adler L., Pfl. Arch., 164, 1, 1916.

У теплокровных структура щитовидной железы также зависит от наружной температуры[1]. При низких температурах (3—7°) железа относительно велика, эпителий высок и в пузырьках мало колоида. У животных, живущих в высокой температуре (32—40°), в фоликулах накапливается много колоида и их эпителий плоский. Состояние аппарата Гольджи также говорит за то, что у животных, содержащихся в холодной температуре, выделяется много, а у животных, живущих в тепле, мало секрета щитовидной железы. В эпителиальной клетке фоликула щитовидной железы животного, содержащегося в холоде, аппарат Гольджи увеличен. Так как у животных, живущих на холоду, секреция энергичнее, чем у животных, живущих в тепле, понятно, что компенсаторная гиперплазия, наступающая после частичного удаления железы, зимой происходит энергичнее, чем летом[2].

Мыши, содержащиеся в тепле, несколько более чувствительны к ацетонитрилу[3], в то время как зимние мыши менее чувствительны[4]. Это является выражением задержки секреции при высокой наружной температуре.

Современные исследования не позволяют еще судить, в какой мере щитовидная железа участвует в регуляции теплообразования, служащего для поддержания постоянной температуры тела. Повидимому участие это невелико. Через день после удаления щитовидной железы у собаки ее мышцы при охлаждении увеличивают потребление кислорода в том же масштабе, как и до операции[5].

---

[1] Cramer W., J. of Physiol., 50, XXXVIII, 1916; он же и R. L. Luoford, там же, 59, 396, 1926; Cramer W., Fever, heat regulation, climate и т. д., стр. 41, London, 1928; Mills C. A., Amer. J. Physiol., 46, 329, 1918; Merke F., Beitr. klin. Chir., 140, 375, 1918; Stoland O. O. a. Kinney M., Amer. J. Physiol., 49, 135, 1919; Vogt M., Arch. f. exper. Path., 162, 129, 1931; см. против Hart C., Berl. klin. Wschr., 533, 1921; он же, Pfl. Arch., 196, 151, 1922.

[2] Loeb L., J. metabol. Res., 41, 481, 1920.

[3] Sundstroem E. S., Amer. J. Physiol., 60, 434, 1922.

[4] Hunt Reid, Amer. J. Physiol., 63, 257, 1923.

[5] Freund H. u. Janssen S., Pfl. Arch., 200, 96, 1923.

### 4) Функция щитовидной железы и зимняя спячка

Пейзер[1] и Адлер[2] нашли, что у летучих мышей и ежей во время зимней спячки наблюдаются признаки инволюции эпителиальных клеток щитовидной железы. Весной начинается новообразование эпителиальных клеток, а колоид на краю фоликулов становится более жидким[2]. Подобные же наблюдения имеются над щитовидными железами сурков[3]. Адлер заключает, что во время зимней спячки железа находится в покое, а весной ее секреторная деятельность усиливается.

Нет достаточно данных утверждать, что просыпание от зимней спячки является следствием повышения секреции железы. Май[4] показал, что тиреоидектомированный суслик также впадает в спячку и так же просыпается, как нормальные контрольные животные.

Белки, получавшие ежедневно 0,03—0,05 г порошка щитовидной железы на 1 кг, при температуре в 4° впадали в состояние, напоминающее зимнюю спячку, так же как контрольные животные[5].

### 5) Секреция щитовидной железы во время лихорадки

Длительные инфекционные болезни у человека, а также впрыскивание некоторых бактериальных токсинов животным могут вызвать атрофические изменения щитовидной железы[6], которые повидимому ведут к задержке секреции.

Данные некоторых исследователей, получавших гиперплазию эпителия железы, при впрыскивании кала крысам и другим животным опровергаются другими авторами. При лихорадочных инфекционных заболеваниях, а также после искусственного повышения температуры после впрыскивания тетрагидро-β-нафтиламина наблюдается объединение пузырьков колоидом и гиперплазия эпителия фоликулов[7]. По Крамеру эти изменения являются признаком повышенной активности щитовидной железы. По Мансфельду[1] повышение окислительных процессов во время лихорадки также связано с увеличением секреции железы; он указывает на то, что окисление не повышается у тиреоидектомированных животных. Однако Графе и Редвиц[2] наблюдали у атиреотичной собаки во время экспериментальной лихорадки такое же усиление окисления, как у нормальных животных.

---

[1] Peiser J., Zschr. Biol., 48, 482, 1906.

[2] Adler L., Arch. f. exper. Path., 86, 159, 1920; Handb. norm. path. Physiol., 17, 105, 1926; см. также Schenk, Zondek, цит. стр. 148, примеч. 2 и 3; Nitschke A., Zschr. exper. Med., 82, 227, 1932.

[3] Coninx-Girardet B., Acta zool. (Stockh.), стр. 161, 1927.

[4] Mann F. C., Amer. J. Physiol., 41, 173, 1916.

[5] Johnson G. E. a. Hanawalt V. B., Amer. Naturalist, 64, 272, 1930.

[6] См. у Wegelin C., Handb. path. Anat. Hist., S. 73, 89, 1926; Rush H. P. a. Jones L. P., Amer. J. Physiol., 70, 1, 1924; Cramer W., Fever, heat regulation и т. д., London, стр. 127, 1928.

[7] См. у Thomas E. a. Delhougne E., Virchows Arch., 248, 201, 1924; Cramer W., J. of Physiol., 50, XXXVIII, 1916; он же и Ludford R. L., там же, 59, 396, 1926; Womack N. A. и сотр., Endocrinology, 12, 773, 1928; Cole W. H. a. Womack H. A., J. amer. med. Ass., 90, 1274, 1928; 92, 453, 1929; см. также Mahorner H. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 1076, 1932, 30, 770, 1933.

### 6) Лучистая энергия и функция щитовидной железы

По Ашофу и Соруру[3] содержание на свету задерживает гиперплазию щитовидной железы, наступающую у крыс, содержащихся в темноте. Влияние света уменьшает у мышей сопротивляемость к ацетонитрилу[4].

Щитовидная железа крыс, облучавшихся лучами с длиной волны в 260 μμ по Бергфельду[5], находилась в состоянии покоя. Облучение же лучами с длиной волны до 300—310 μμ вызывало паренхиматозные изменения и уменьшение количества колоида у животных, содержащихся в темноте. Содержание иода в железе крыс, облучавшихся ультрафиолетовыми лучами солнца, было ниже, чем у животных, живших в темноте[6].

Щитовидные железы кроликов, живших в темном крольчатнике, также отличались изменениями паренхимы, небольшими фоликулами и уменьшением количества колоида, в то время как у животных, содержавшихся на солнечном свете или облучавшихся ультрафиолетовыми лучами, фоликулы желез были велики, содержали много колоида и эпителий их был плоский. Имеются указания на то, что те же изменения наблюдаются у телят, содержавшихся в темных стойлах (по сравнению с животными, находившимися на пастбищах[7]).

Еще не выяснено, в какой мере изменения освещения и наружной температуры участвуют в сезонных колебаниях структуры железы и ее веса[8].

---

[1] Mansfeld G. a. Ernst Z., Pfl. Arch., 161, 399, 1915.

[2] Grafe E. u. Redwitz E. v., Zschr. physiol. Chem., 119, 125, 1922.

[3] Aschoff L., Zbl. allg. Path., 33, 19, 1922; Sorour M. F., Beitr. path. Anat., 71, 467, 1923; Bergfeld W., Endokrin., 6, 269, 1930; см. также McCarrison R., Indian J. med. Res., 20, 633, 1932.

[4] Sundstroem E. S., Amer. J. Physiol., 60, 397, 434, 1922.

[5] Bergfeld W., Strahlentherapie, 39, 245, 1931.

[6] Fellenberg Th. v., Biochem. Zschr., 235, 205, 1931.

[7] Rosenkranz G., Klin. Wschr., 1022, 1931.

[8] См. Spöttel W., Zschr. Anat., 89, 606, 1929; Lowe E., Quart. J. microsc. Sci., 73, 437, 577, 1930; см. также Riml O. a. Wolff H. G., Arch. f. exper. Path., 157, 193, 1930.

### 7) Влияние на щитовидную железу облучения рентгеном радием

Ткань щитовидной железы[1] сравнительно мало чувствительна к лучам Рентгена и радия. При слабом воздействии неоднократно наблюдалось уменьшение количества колоида. Клинические наблюдения говорят за то, что это уменьшение связано с повышенной отдачей секрета в кровь. После энергичного облучения щитовидная железа становится атрофичной, в результате чего появляются клинические симптомы микседемы.

При повторном воздействии на область щитовидной железы короткими электрическими волнами повидимому наступает объединение железы колоидом[2].

### 8) Прочие воздействия на структуру щитовидной железы

Застой желчи вследствие перевязки желчного протока вызывает увеличение количества колоида[3]. Застой колоида вызывается также перевязкой протока поджелудочной железы[4] и уремией[5]. Еще не выяснено, являются ли эти изменения структуры железы выражением изменения ее гормональной деятельности. Длительный и утомительный бег не изменяет у собак высоту эпителия, содержания колоида и свойства последнего[6].

## XV. ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВ И ЯДОВ НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**1. Иод и соединения иода.** Подвоз иодистых солей повидимому может вызвать изменения роста паренхимы нормальной не гиперпластичной щитовидной железы некоторых млекопитающих. Многие авторы сообщают[7] об активации деления клеток у морских свинок и крыс. В то время как подвоз иодистого калия не влияет на величину фоликулов, значительно повышается количество клеточных митозов[8]. При длительном подвозе количество митозов позже несколько уменьшалось, оставаясь все-таки на повышенном уровне. Длительный подвоз обычно вызывает увеличение накопления колоида. Кормление иодистыми солями не вызывает закономерного увеличения веса железы[1].

---

[1] См. у Wegelin C., Handb. spez. Path. Anat. Hist., 8, 73, 1926.

[2] Jorns G., Zschr. exper. Med., 80, 458, 1932.

[3] Hürthle K., Pfl. Arch., 56, 1, 1894; Altenburger H., там же, 212, 369, 1926; Caleotti по Wegelin.

[4] Sweet J. E. a. Ellis J. W., J. of exper. Med., 22, 732, 1915.

[5] Martini по Wegelin.

[6] Hartoch W., Klin. Wschr., 1403, 1931.

[7] См. Hellwig A., Verh. dtsch. Ces. Chir., 47, 211, 1923; Loeb L., Endocrinology, 13, 49, 1929; Irsigler F. H., Beitr. path. Anat., 85, 221, 1930.

[8] Rabinovitch J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 812, 1928; он же, Amer. J. Pathol., 5, 91, 485, 1929; McCordock H. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 109 (1928—1929); Gray S. H. и сотр., там же, 24, 503, 1927; 26, 468, 1929; McCordock H. A., Amer. J. Pathol., 5, 171, 1929; Rabinovitch J. и сотр., там же, 6, 75, 1930; Silber-

Эта активация образования эпителия не связана с повышением внутрисекреторной деятельности, так как после дачи иодистых солей у теплокровных не наблюдается повышенного обмена. Дача иода уменьшает накопление колоида в щитовидной железе личинок амфибий[2]. У аксолотлей резко уменьшается число фоликулов, отдельные же пузырьки увеличиваются. Отдельные эпителиальные клетки дают представление о повышенной секреции, что выражается в увеличении зернышек и капель колоида, выделяющихся в просвет фоликула. Под влиянием длительной дачи иода наступает дегенерация клеток и накопление задерживается. Количество фоликулов остается небольшим. После воздействия иода на брюшную полость личинок саламандры щитовидная железа резко увеличивается; фоликулы становятся небольшими, колоид исчезает[3]. При даче иодистых солей или растворов иода молодым или взрослым собакам с гиперплазией ткани щитовидной железы гиперплазия быстро регрессирует, эпителиальные клетки уплощаются, сосочки исчезают и в фоликулах накапливается гораздо больше колоида. Окрашиваемость колоида улучшается[4]. По Гейлорду и Маршу[5], а также по Марину и Ленару[6] зоб форелей уничтожается в ранних стадиях при добавлении небольших количеств иодных солей к воде в поздних стадиях, гиперпластический зоб переходит в колоидный. Далее Сазаки[7] удалось показать,

---

berg M., Krankh. forsch., 8, 171, 1930; Irsigler—Rabinovitch, J. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 394, 1931; Orywall W., Virch. Arch., 287, 348, 1932; см. против—Chouke K. S., Endocrinology, 14, 169, 1930.

[1] Cameron A. T. a. Carmichael J., J. of biol. Chem., 45, 69, 1920/21; Degener L. M., Amer. J. Physiol., 60, 107, 1922.

[2] Swingle W. W., J. gen. Physiol., 1, 593, 1919; Uhlenhuth E., Arch. Entw. mechan., 115, 184, 1929. См. против—Clements D. I., J. roy. mierosc., Soc., III, 52, 138, 1932.

[3] Uhlenhuth E. и сотр., Arch. Entw. mechan., 119, 516, 1929.

[4] Des Ligneris M., Experimentelle Untersuchungen über die Yirkung des Iods auf die Hundeschilddrüse, Diss., Bern., 1907 (дальн. лит.); Marine D. a. Villiams W. W., Arch. int. Med., I, 349, 1908; он же и Lenhart C. H., там же, 4, 253, 1909; Marine D., J. of biol. Chem., 22, 547, 1915; он же и Rogoff J. M., J. of Pharmacol., 9, I, 1916; Schmitz-Moormann P. a. Mees E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 41, 131, 1928; Cole W. H. a. Womack N. A., J. amer. med. Assoc., 92, 453, 1929.

[5] Gaylord H. R. и Marsh M. C. по Biedl A., Innere Sekretion, 3 Aufl., Berlin—Wien, 1916.

[6] Marine D. a Lenhart Ch., Bull. Hopkins Hosp., 21, 95, 1910; они же, J. of exper. Med., 12, 311, 1910, 13, 455, 1911; см. также Marine D., там же, 19, 70, 376, 1914.

[7] Sasaki J., Dtsch. Zschr. Chir., 119, 227, 1912.

что зоб, возникающий вследствие кормления или впрыскивания крысиного кала, не образуется при добавлении к калу иодистого калия или иодотирина. Гиперплазии щитовидной железы, развивающейся при одностороннем кормлении[1] или при кормлении пищей, богатой солями кальция[2], не наступает, если диета содержит достаточно иода или если к ней добавлен иод или иодные соли. По Ремингтону ежедневный подвоз крысе 1—2 $\gamma$ иода достаточен для предупреждения увеличения щитовидной железы вследствие питания пищей, бедной иодом и богатой кальцием. Гиперплазия щитовидной железы, образующаяся вследствие кормления кроликов и крыс капустой, устраняется при добавлении к пище иода или иодных солей. Эпителий фоликулов уплощается и в последних вновь накопляется колоид. Имеющийся зоб инволюционирует. Профилактическая дача иода во время кормления капустой предупреждает возникновение гиперплазии и увеличение щитовидной железы[3].

Задерживающее влияние подвоза иода сказывается повидимому и при гиперплазии компенсаторно-гипертрофированного остатка железы, после частичного ее удаления. Большинство исследователей[4] указывает, что гиперплазия и прирост числа митозов уменьшаются или задерживаются, взамен чего увеличивается накопление колоида (рис. 35). То же можно сказать о гиперплазии эпителия щитовидных желез новорожденных собак, у матери которых частично была удалена железа[5], и о гиперплазии, наблюдающейся у новорожденных животных в США[6].

На холоду (от +3 до +4°) щитовидная железа крыс становится бедной колоидом или вовсе его теряет; эпителий становится кубическим или цилиндрическим. Если этим животным в конце периода охлаждения дать люголевский раствор, эпителий снова становится низким и колоид начинает снова накопляться в больших количествах[1].

---

[1] McClendon I. F. a. Williams A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 286, 1923; Drennan A. M. и сотр., Brit. J. exper. Path., 12, 430, 1931; Sandberg M. a. Holly O. M., J. of biol. Chem., 99, 547, 1933.

[2] Kraus a. Monroe; Levine; Mellwig; Kikusawa; Thompson, цит. стр. 180, сноска 7; Remington R. E., J. of biol. Chem., 97, Cl, 1932, см. против McCarrison R., Indian J. med. Res., 18, 577, 1930—1931.

[3] Webster B. a. Chesney A. M., Bull. Hopkins Hosp., 43, 291, 1923; McCarrison R., Indian J. med. Res., 18, 1311, 1931; Web- Baumann E. J. и сотр., J. of biol. Chem., 94, 383, 1931; ster B., Amer. J. Anat. 52, 147, 1933.

[4] Des Ligneris Marine D. a. Lenhart C. H., Arch. inter. Med., 4, 235, 1909; Manley O. T. a. Marine D., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 12, 202, 1915; Loeb L., J. of exper. Med., 41, 481, (1919—1920); он же, Amer. J. Path., 5, 79, 1929; Hellwig A., Verh. dtsch. Ces. Chir., 47, 211, 1923; Nichonson F. M., J. of exper. Med., 39, 63, 1924; Breither B., Erg. Chir., 21, 68, 1928; см. против— Loeb L. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 503, 1927.

[5] Halsted W. S., Johns Hopk. Hosp. Rep., 1, 399, 1896; Marine и Lenhart.

[6] Smith G. E., J. of biol. Chem., 29, 215 (1917); Evvard J. M., Endocrinology, 12, 539, 1928 (лит.).

За последние годы неоднократно указывалось, что подвоз иодных солей базедовикам вызывает уменьшение гиперплазии эпителия и увеличение накопления колоида[2].

При тщательном цитологическом исследовании щитовидных желез базедовиков, фоликулы которых накопили колоид под влиянием лечения иодом и фоликулярный эпителий которых стал плоским, Оккельс установил, что гольджиевский аппарат клеток щитовидной железы от иода при базедовизме не изменяется. Аппарат Гольджи резко увеличен как в клетках гиперпластичных желез базедовиков, так и в уплощенных клетках фоликулов колоидальных желез, образовавшихся под влиянием иода. По Оккельсу и Крогу эта цитологическая картина говорит за то, что клетки фоликулярного эпителия железы базедовиков благодаря лечению могут стать «активными». (О влиянии иода на гиперплазию щитовидной железы, возникающую вследствие подвоза экстракта из передней доли гипофиза, см. стр. 209.)

Гистологические изменения щитовидной железы после подвоза соединений иода говорят за то, что действие иода на секрецию железы принципиально зависит от функционального состояния последней. Нормальная железа, находящаяся в покое, не изменяется после подвоза иода или реагирует лишь незначительной гиперплазией эпителия и уменьшением накопления колоида. Последнее явление особенно выпукло выступает при колоидных зобах. Как было упомянуто выше, при наличии гиперплазии эпителия и скудном накоплении колоида под влиянием иода гиперплазия регрессирует, а накопление увеличивается.

Косвенные доказательства действия иода на щитовидную железу. Щитовидная железа личинок землеводных под влиянием соединений иода повышает отдачу гормона в организм лишь весьма незначительно и незакономерно. Подвоз органических или неорганических соединений иода часто оказывается неспособным ускорить наступление метаморфоза, или же достигнутое ускорение во всех случаях было гораздо меньше, чем под влиянием гор-

---

[1] Merke F., Beitr. klin. Chir., 140, 375, 1927.

[2] Merke F., Beitr. klin. Chir., 140, 375, 1927; Schürer-Wald-
heim F., Wien. klin. Wschr., 24, 1927; Holst J. и сотр., Klin. Wschr.,
2287, 1928; Zondek H., Klin. Wschr., 637, 1930 (лит.); Lunde G. u.
Wülfert K., Endocrin., 7, 327, 1930; Mayer E. u. Fürstenheim
A., Virch. Arch., 278, 391, 1930; Rienhoff W. F., Medicine, 10, 257,
1931 (лит.); Okkels H., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 305, 1931, он же, Acta
path. scand. Kobenh., 9, 1, 1932; он же и Krogh M., там же, 10, 118, 1933.

a

c

мона щитовидной железы с тем же содержанием иода. Отрицательные результаты[1] были получены при даче внутрь иода,

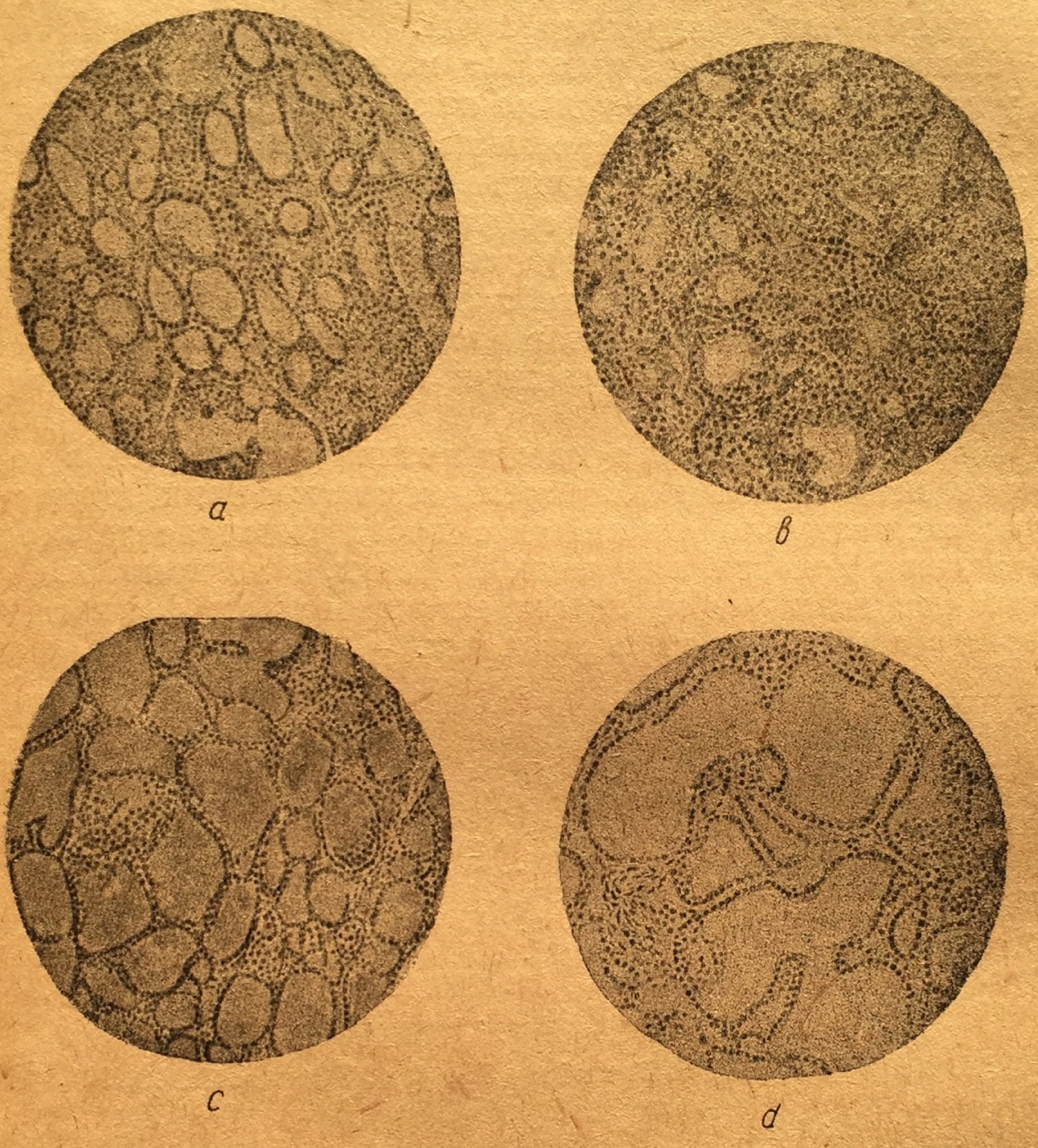


Рис. 35. *a*—*d*—щитовидная железа собаки. Влияние подвоза иода на компенсаторную гиперплазию после частичной резекции. *a*—гистологическая структура экстирпированной части; *b*—компенсаторная гипертрофия через 6 недель после операции; *c*—та же железа еще через 6 недель; в течение этого времени кормление KJ; *d*—щитовидная железа контрольного животного того же помета, иссеченная одновременно с *c* (Лигнерис).

иодных солей, соединений иода с жирными кислотами и другими ароматическими соединениями, иод-крахмала и иодтропона. Другие авторы получили положительные результаты с чистым иодом и иодиодкалием[1], иодистым калием[2], иодбелковыми соединениями[3], иодиированной мукой[4] и кровью[5], иодоформом[6], дииотирозином и дииодтиралеином[7], дииодтирозилдииодтирозином[8], динитраиодфенол[9].

---

[1] Morse M., J. of biol. Chem., 19, 421, 1914; Lenhart C. H., J. of exper. Med., 22, 739, 1915; Abderhalden E., Pfl. Arch., 162, 99, 1915; Abelin I., Biochem. Zschr., 116, 138, 1921; Schwaibold J., Pfl. Arch., 220, 1, 1928; Uhlenhuth E. и Winter Ch., Arch. Entw. mechan., 119, 516, 1929.

Неорганический иод вызывает метаморфоз у аксолотлей[10] и у личинок саламандр[11] только при условии, если кристаллы иода помещаются внутрибрюшинно, или при повторном впрыскивании иода[12]. Дииодтирозин действует слабо даже при внутрибрюшном воздействии; среди многочисленных белковых соединений иода иодказеин, иодсывороточный глобулин и альбумины обладают слабым действием. Метаморфоз под влиянием подвоза иода или органических соединений иода наступает и у тиреоидектомированных и гипофизектомированных аксолотлей[13].

По Свинглю действие дииодтирозина сказывается в ускорении метаморфоза даже тиреоидектомированных головастиков; следовательно его действие простирается не только на повышение функций щитовидной железы, в то время как чистый иод действует на тиреоидектомированных головастиков гораздо слабее, чем на нормальных.

---

[1] Roweis B., Arch. Entw. mechan., 40, 571, 1914; 41, 57, 1915; Hirschler J., там же, 51, 499, 1922; Huxley J. S., Proc. roy. Soc. Biol., 98, 113, 1925; Swingle W. W., J. of exper. Zool., 37, 219, 1923, он же, J. gen. Physiol., 1, 593, 1919.

[2] Gaddum J., J. of Physiol., 64, 246, 1927; Abderhalden E. и Hartmann J., Pfl. Arch., 218, 261, 1927.

[3] Morse—Rogoff J. M. a. Marine D., J. of Pharmacol., 9, 57, 1916; Kann R. H., Pfl. Arch., 215, 404, 1924; Smingle W. W., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 205, 1925; Endocrinology, 8, 832, 1924; Brandt W. и сотр., Biochem. Zschr., 243, 369, 1931.

[4] Kahn.

[5] Stewart J. M. a. Marine D., J. of Pharmacol., 10, 321, 1917; Morse.

[6] Hirschler.

[7] Abelin J., Biochem. Zschr., 116, 146, 1921; он же и Scheinfinkel N., Pfl. Arch., 198, 151, 1923; Swingle—Helff O. M., J. of exper. Zool., 45, 69, 1926; Jensen C. O., C. r. Soc. Biol., Paris, 63, 315, 1920.

[8] Abderhalden и Hartmann.

[9] Abderhalden E. и Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 63, 557, 1928.

[10] Jensen C. O., C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 315, 1920; 85, 391, 1921. Abellin; он же и Scheinfinkel, Uhlenhuth E., Endocrinology, 6, 102, 1922; он же, Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole, 42, 143, 1922; он же и S. Schwartzbach, Brit. J. exper. Biol., 5, 1, 1927; Huxley J. S., Proc. roy. Soc. B., 98, 113, 1925; Blacher L. J. u. Belkin L. I., Trans. Labor. exper. Biol. zoopark. Moscow, 3, 83, 1927; Zawadowsky B. и сотрудники, Pflügers Arch., 217, 198, 1927; они же, Zschr. exper. Med., 61, 526, 1928; Ingram W. R., Anat. Rec., 41, 43, 1928/29.

[11] Uhlenhuth и Winter.

[12] Balthasart M., Ann. Soc. roy. Zool. Belg., 62, 79, 1932.

[13] Ingram, Swingle W. W., Sci. (N. Y.), 56, N. S. 720, 1922.

После дачи чистого иода или дииодтирозина птицам у них наблюдается депигментация оперения, как после подвоза продуктов щитовидной железы[1]. Еще не решено, являются ли эти изменения в пигментном обмене следствием повышенной секреции щитовидной железы. Отложение пигмента в корнях перьев, которое наблюдается после впрыскивания тироксина или тиреоглобулина[2], не может быть вызвано иодом в виде иодистого калия, либо метилен- пропил- или фенолиодида.

Млекопитающие. После длительного подвоза иодистых соединений мышам и крысам у них усиливается секреция щитовидной железы и изменяется сопротивляемость к ацетонитрилу[3] (у мышей сопротивляемость повышается, а у крыс падает, как это наблюдается после подвоза гормона щитовидной железы). В этом случае иодистые соединения несомненно действуют на щитовидную железу, так как у тиреоидектомированных животных опыт не удается. Однако по Миура[4] дииодтирозин не изменяет сопротивляемости к ацетонитрилу.

Все же несомненно усиление действия щитовидной железы под влиянием соединения иода невелико, так как в противном случае оно должно было бы вызывать повышение обмена веществ. Гильдебрандт[5] же показал, что 0,5—50 мг иодистого калия неуверенно повышает обмен веществ у крыс; небольшие количества иодных солей по его данным скорее задерживают окисление даже после удаления щитовидной железы. Ежедневный подвоз 0,06 см³ раствора Люголя не вызвал у кролика определенного и единообразного изменения обмена веществ[6]; отчасти были установлены временные и незначительные понижения обмена[7]. И у собак подвоз небольших доз иода не вызвал определенного изменения энергетического и белкового обмена[8]. С другой стороны, большие количества повышают у кроликов и собак[9] основной и белковый обмен даже после тиреоидектомии.

Гильдебрандт наблюдал, что подвоз иода крысам, отравленным подвозом щитовидной железы, вызывает более резкое падение обмена, чем у нормальных животных С другой стороны, люголевский раствор[1] не действует на кроликов и собак с повышенным обменом вследствие гипертиреоза от дачи щитовидной железы или тироксина. В течение периода, во время которого ежедневно впрыскивался раствор иода, инъекция 10 мг тироксина собаке вызывала такое же изменение обмена веществ, как до или после периода подвоза иода[2]. По Абелину[3] особенно дииодтирозин понижает или уменьшает повышение основного обмена, возникшее вследствие подвоза щитовидной железы крысам.

---

[1] Zawadowsky B. M. и Titajew A. A., Arch. Entw. mechan., 113, 582, 1923; Sainton P. et Simonneth, C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 773, 1933.

[2] Juhn M. a. Barnes B. O., Amer. J. Physiol., 98, 463, 1931.

[3] Hunt-Reid, J. Amer. med. Assoc., 49, 1323, 1907; он же и Seidell A., J. of Pharmacol., 2, 15, 1910; см. также Goldner M., Zschr. klin. Med., 108, 110, 1928.

[4] Miura по Swingle W. W., J. of exper. Zool., 37, 219, 1923.

[5] Hildebrandt Fr., Arch. f. exper. Path., 96, 292, 1923 (лит.); см. также Siebert W. J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 1146, 1931/32.

[6] Marine D. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 657, 1927; Keznichek C. G., Amer. J. Physiol., 93, 683, 1930.

[7] Webster B. и A. Chesney A. M., Bull. Hopkins Hosp., 43, 291, 1928.

[8] Salvadori, C. Biochem. Zschr., 245, 314, 1932.

[9] Hesse D., Arch. f. exper. Path., 102, 63, 1921 (лит.); Wadi H., Arch. f. exper. Path., 129, 1, 1928 (лит.).

Однако Коммерелль[4], экспериментируя над нормальными и тиреоидектомированными собаками, потребность которых в кислороде была повышена вследствие подвоза тироксина, не заметил понижения обмена под влиянием дииодтирозина. По Сентону и Симмонэ[5] ядовитое действие тироксина не понижается дииодтирозином. При ежедневной даче 1 мг тироксина и 0,1—0,2 г дииодтирозина через определенное время появляется столь же тяжелое отравление, как при даче одного только тироксина.

Влияние иода на кроликов с гиперпластическим зобом вследствие кормления капустой. Подвоз иода в нетоксических дозах не изменяет заметным образом обмен нормальных или тиреоидектомированных теплокровных; однако Вебстер и Чесней[6] установили поразительное повышение теплообразования после дачи иода кроликам, кормленным в течение некоторого времени капустой, вызывающей образование зоба. При продолжающейся ежедневной даче 0,06 см³ люголевского раствора у таких животных теплообразование в течение нескольких дней удваивалось и даже утраивалось; вес тела падал. После прекращения подвоза иода теплообразование еще некоторое время оставалось на высоком уровне и лишь постепенно возвращалось к норме. Повышение обмена особенно резко сказывалось у животных с большими зобами; в течение нескольких дней наступала смерть при явлениях резкой потери веса. Даже одно-, двух- или трехкратное впрыскивание иодистого калия вызывало резкие и иногда смертельные изменения обмена веществ (табл. 24).

---

[1] Kunde M. M., Amer. J. Physiol., 82, 195, 1927; Sturgis C. C. и сотр., J. clin. Invest., 12, 289, 1926; Reznichek.

[2] Wilhelmy Ch. M. a. Boothby W. M., Amer. J. Physiol., 92, 568, 1930.

[3] Abelin I., Biochem. Zschr., 233, 483, 1931; он же, Naturwiss., 19, 752, 1931; он же и Pahon C. I., Klin. Wschr., 1455, 1932; он же и Schönenberger A., Zschr. exper. Med., 88, 528, 1933.

[4] Kommerell B., Arch. f. exper. Path., 165, 169, 1932.

[5] Saiton et Simmonet, 187, note 8.

[6] Webster a. Chesney,—Webster B., Endocrinol., 16, 617, 1932.

*Таблица 24 (по Вебстеру и Чеснею)*

**Кролики, кормленные капустой**

| День опыта | Вес тела в кг | Теплообразование | | День опыта | Вес тела в кг | Теплообразование | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | итого за 2 часа калорий | на кг и час калорий | | | итого за 2 часа калорий | на кг и час калорий |
| 1 | 2,63 | 10,19 | 1,94 | 17 | 2,45 | 14,49 | 2,96 |
| 5 | 2,64 | 10,53 | 1,99 | 18 | 2,41 | 15,67 | 3,25 |
| 10 | 2,66 | 10,16 | 1,91 | 21 | 2,22 | 17,95 | 4,04 |
| 14 | 2,63 | 10,04 | 1,91 | 24 | 2,13 | 17,52 | 4,12 |
| 14 | 25 мг иодистого калия внутрибрюшинно | | | 28 | 2,01 | 15,82 | 3,91 |
| 15 | 2,65 | 11,45 | 2,16 | 30 | 1,92 | 14,63 | 3,83 |
| 15 | 25 мг иодистого калия внутрибрюшинно | | | 35 | 1,69 | 14,05 | 4,15 |
| 16 | 2,53 | 11,98 | 2,36 | 37 | 1,63 | 12,61 | 3,87 |
| 16 | 25 мг иодистого калия внутрибрюшинно | | | 41 | Смерть (вес щитовидной железы 4,48 г) | | |

Из этих опытов ясно, что щитовидная железа кроликов, ставшая гиперпластичной вследствие кормления капустой (при соответствующем недостатке иода, см. выше) обладает способностью образовывать и выделять в организм больше гормона, чем требуется; это повышение синтеза гормона начинается через 1—2 дня после подвоза иода. Если в распоряжение такой железы предоставить достаточно иода, для того чтобы в синтезе гормона могла принять участие вся резко увеличившаяся гиперпластическая паренхима, дача иода может вызвать смертельное отравление гормоном щитовидной железы.

Магнус-Леви установил полное отсутствие какого-либо влияния иодистого калия или чистого иода на основной обмен людей со здоровой щитовидной железой[1]. Иодная настойка или иодистый калий не влияют также на обмен веществ при микседеме[2].

Подвоз соответствующих количеств иода, или неорганических или органических солей иода, вызывает у базедовиков резкое падение основного обмена[3].

---

[1] Magnus-Levy A., Zschr. klin. Med., 33, 268, 1897; дальн. лит. у Hesse.

[2] Kocher A., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 29, 309, 1916—1917.

[3] Neisser E., Berlin. klin. Wschr., 461, 1920; Loewy A. V. u. Zondek H., Dtsch. med. Wschr., 1387, 1921; Springborn A. u. Gottschalk A., Dtsch. Arch. klin. Med., 161, 338, 1928; Plummer H. S. a. Boothby W. M. и др. по Kendall E. C., Thyroxine, New York, 1929; Rabinovitch J. M., Canad. med. Assoc. J., 21, 156, 1929; Zondek H., Klin. Wschr., 637, 1930; Thompson W. O. и сотр., Arch. int. Med., 45, 261, 420, 430, 481, 1930; 48, 351, 1931; 49, 199, 1932; Lerman J. a.

Так например через несколько дней после подвоза иодистого калия (ежедневно 15 мг с повышением до 150 мг) Леви и Цондек установили ослабление болезненных явлений и падение потребления кислорода с 6,75 до 4,78 см$^3$ на 1 кг в минуту, с 6,17 до 4,69 см$^3$ и с 5,35 до 4,39 см$^3$ [1].

У базедовиков подвоз иода значительно понижает уровень иода крови, нерастворимого в алкоголе[2].

Эти наблюдения над базедовиками говорят за то, что гистологическая картина, наблюдаемая при воздействии соединений иода на гиперпластическую щитовидную железу, должна быть рассматриваема как выражение задержки поступления гормона из железы в кровь.

Мы здесь не будем останавливаться на клиническом значении терапии базедовизма иодом, применяемой уже много десятилетий.

**2. Соединения брома.** Соли брома не влияют на содержание иода в щитовидной железе[3]. Подвоз бромистого натрия[4] морским свинкам увеличивает деление клеток щитовидной железы, но действует несколько слабее солей иода.

Большие дозы ди-бром-тирозина не дают определенного эфекта при воздействии на морских свинок, гипертиреотичных вследствие кормления щитовидной железой[5].

**3. Металлы и соединения металлов.** Подкожное введение солей калия или кальция не отражается на морфологии щитовидной железы[6]. При длительном кормлении кроликов большими количествами хлористого кальция и гидроксидом кальция фоликулы щитовидной железы становятся небольшими и бедными колоидом; эпителий приобретает кубическую форму[7].

Неизвестно, могут ли соли магния излечить или предупредить зоб лососевых[8]. По Мак Каррисону[9] добавление хлористого магния к пище задерживает образование зоба у кроликов, кормленных капустой.

После впрыскивания крысам ацетата таллия в клетках щитовидной железы появляются цитологические изме-

---

Means J. H., Amer. J. med. Sci., 181, 745, 1931 (Aethyljodid) (лит.); Gutman A. B., J. of biol. Chem., 97, 303, 1932; Dijodtyrosin: Kommerell B., Münchn. med. Wschr., 1386, 1931; Schürmeyer A. и сотр., Klin. Wschr., 673, 1932; Zimmermann O., Med. Klinik, 82, 1933; Thau E., Zschr. klin. Med., 123, 448, 1933; см. также Parade G. W., Klin. Wschr., 1329, 1933, и др.

[1] Loewy a. Zondek.

[2] Holst J. и сотр., Klin. Wschr., 2287, 1928; Lunde G. и сотр., Biochem. Zschr., 206, 261, 1929; см. также Weil V. H. u. Sturm A., Dtsch. Arch. klin. Med., 147, 166, 1925.

[3] Nagel W. A. и. Roos E., Pfl. Arch. Suppl., 207, 1902.

[4] Margolin E. S., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 495, 1932—1933.

[5] Abelin I. u. Parhon C. I., Klin. Wschr., 1167, 1933.

[6] Parhon C. et Briese M., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 795, 1925.

[7] Kikusawa T., Trans. jap. med. Soc., 19, 69, 1929.

[8] Thomas L. u. Kreitmann, Bull. Acad. Méd., Paris, 106, 124, 1931.

[9] Mc Carrison R., Indian J. med. Res., 18, 1311, 1931.

нения аппарата Гольджи и митохондриев, указывающие на пониженную секреторную деятельность. Через несколько недель после инъекции клетки уплощаются, а колоид становится ацидофильным; одновременно понижается основной обмен[1].

Влияние мышьяка, фосфора, свинца и солей ртути на строение щитовидной железы исследовалось неоднократно[2]. Данные авторов противоречивы, и пока еще неизвестно, вызывают ли металлические яды повышенную секрецию щитовидной железы. При длительном подвозе металлические яды повидимому вызывают атрофию эпителия фоликулов и задержку выделения гормона. Гессе[3] исследовал влияние на обмен щитовидной железы мышей, отравленных сулемой; в трех случаях из четырех он нашел нормальное действие и лишь в одном случае влияние на обмен отсутствовало.

Например по Гессе[4] путем продолжающейся дачи небольших доз медных солей (0,4 мг Cu на килограмм в день) у собак удается парализовать или ослабить ядовитое действие обычно смертельных доз порошка щитовидной железы. Двух- и трехвалентное железо мало действительно. Марганец и магний в эквимолекулярных количествах оказались недействующими. С другой стороны, медь не проявляет своего защитного действия у мышей, морских свинок и кошек. В некоторых опытах над крысами весом примерно в 200 г (гипертиреотичных вследствие ежедневных впрыскиваний 0,015 мг тироксина) Крайер[5] не наблюдал уменьшения потери веса после ежедневных подкожных впрыскиваний 1 мг ацетата меди; не уменьшалось также образование углекислоты, повышенное вследствие подвоза тироксина.

**4. Сера.** По Кубо[6] кормление серой уменьшает у крыс, мышей и кроликов действие на обмен длительного подвоза щитовидной железы. При одновременном подвозе серного цвета у собак[7] задерживается повышение выделения общего азота в моче. С другой стороны, после внутримышечного впрыскивания колоидальной серы повышается и без того высокий уровень общего азота в моче гипертиреотичных собак.

**5. Алкалоиды.** По некоторым авторам[8] пилокарпин и физостигмин приводят к изменениям в структуре щитовидной железы, характерным для повышенной секреции. Однако Шмид[1] не наблюдал типичного влияния, а по Никольсону количество митозов в эпителиальных клетках не только не увеличивается, но даже уменьшается.

---

[1] Ma Wen-Chao a. Jui-Wu Mu, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 27, 249, 1929—1930; Mu Jui-Wu a. Ch'Uan-K'Uei Hu, там же, 251.

[2] Лит. у Wegelin C., Hdb. spez. path. Anat. Hist., 8, 69, 1926; Granzow J., Z. exper. Med., 49, 467, 1926 (сулема); Nicholson J. M., J. of exper. Med., 39, 63, 1924 (мышьяк).

[3] Hesse E., Arch. f. exper. Path., 107, 43, 1925.

[4] Hesse E., Klin. Wschr., 1060, 1933; он же и сотр., Arch. f. exper. Path., 170, 13, 1933.

[5] Krayer O., Неопубликованные опыты.

[6] Kubo S., Fol. endocrin. Jap., 6, 65, 1930.

[7] Shingu S., там же, 8, 7, 1932.

[8] См. у Wegelin, Florentin P., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 70, 1931.

Пилокарпин не влияет на содержание иода в железе[2]; он усиливает, однако не закономерно, содержание тиреоглобулина в венозной крови щитовидной железы, измеренное при помощи преципитиновой реакции[3].

Хинин был повидимому выбран в связи с предположением, что он тормозит обмен веществ. В опытах над головастиками хинин не оказался истинным антагонистом гормона щитовидной железы; он лишь неуверенно задерживает ускорение метаморфоза под влиянием гормона[4]. После хинина в щитовидной железе отмечается картина, типичная для ограниченной секреции: эпителий уплощен, количество митозов невелико, а в фоликулах накоплено много колоида[5]. По Сугата[6] подвоз хинина ведет к резкому повышению содержания иода в железе.

Компенсаторная гипертрофия щитовидной железы после частичной резекции не замедляется при кормлении морских свинок хинином; у кроликов наблюдается лишь неуверенное замедление[7] гипертрофии. Влияние хинина на обмен, усиленный вследствие подвоза гормона щитовидной железы, повидимому еще не подверглось точному исследованию. По Мурао[8] продолжающаяся дача хинина внутрь при одновременном подвозе порошка щитовидной железы тормозит уменьшение содержания гликогена в печени кролика.

По Скерборо[9] хронический подвоз морфия не вызывает гистологических изменений в железе. По Мильсу и Никольсону морфий уменьшает число митозов и способствует накоплению колоида. Следовательно пониженная функция щитовидной железы повидимому участвует в понижении окислительных процессов при хроническом отравлении морфием[10].

Никотин, стрихнин и кокаин не влияют на структуру щитовидной железы[11].

---

[1] Schmid E., Arch. f. Anat., 47, 181, 1896.

[2] Nagel u. Roos.

[3] Hektoen L. и сотр., Amer. J. Physiol., 81, 661, 1927.

[4] Lenhart C. H., J. of exper. Med., 23, 739, 1915; Hardikar S. W., J. of Pharmac., 23, 395, 1924; Kamai T., Fol. endocrin. jap., 5, 22, 1929; см. против Kroszcynski St. a. Modrakowski G., C. r. Soc. Biol., 93, 939, 1925

[5] Mills C. A., Amer. J. Physiol., 46, 329, 1918; Nicholson l. c.

[6] Sugata H., Amer. J. Physiol., 65, 282, 1923.

[7] Bromberg L. a. Gray S. H., Endocrinol., 15, 135, 1931.

[8] Murao K., Folia endocrin. jap., 6, 58, 1930.

[9] Scarborough E. M., J. of pharmacol., 27, 421, 1926.

[10] Hildebrandt F., Arch. f. exper. Path., 92, 68, 1922.

[11] Mills.

По Каима[1] адреналин способствует накоплению колоида, а по Никольсону увеличению числа митозов.

Пуриновые основания. Впрыскивание мочевой кислоты собакам не влияет на структуру железы; под влиянием токсических доз кофеина, теофилина и теобромина фоликулы щитовидной железы обедневают колоидом, в эпителии фоликулов могут быть отмечены резкие гиперпластические изменения[2].

Эрготамин см. выше стр. 149.

**6. Производные фенола.** Кормление тимолом[3] задерживает возникновение у кроликов зоба вследствие кормления капустой. Повторные впрыскивания дегтя кроликам вызывают гиперплазию щитовидной железы[4]. По Ларионову[5] по мере развития дегтярного и привитого рака щитовидная железа мышей изменяет гистологическую структуру, а также биологическую активность в опытах над головастиками.

**7. Нитрилы.** Открытие влияния кормления капустой на структуру и функцию щитовидной железы кроликов заставило Марина[6] предположить, что вызывающее образование зоба свойство капусты возможно зависит от содержания в ней цианида. В связи с этим были предприняты опыты для выяснения влияния нитрилов на щитовидную железу различных животных. При этом оказалось, что подкожное впрыскивание 0,05—0,25 ацетонитрила (метилцианид) 3—5-месячным кроликам минимум в течение 3 недель вызывает у них гиперплазию щитовидной железы, вес которой может больше чем удвоиться. Животные становятся беспокойными, количество мочи увеличивается. У части животных образуется экзофталм, возникновению которого способствует тиреоидектомия. Старые животные гораздо менее чувствительны; самцы чувствительнее самок. Впрыскивая ацетонитрил в течение 4 недель крысам, также удалось вызвать у них ясную гиперплазию щитовидной железы. С другой стороны, у мышей не удается получить уверенных результатов.

Аллил-пропио-фенил-, фенилпропио- и бензо-нитрил лишь слабо действуют на молодых кроликов. Цианид калия, цианамид, фенилизоцианид и тиоцианид натрия оказались недействующими.

**8. Недостаток кислорода, удушье.** Кеннон и Смит[7] наблюдали у кошек с перерезанными нервами сердца, что после удушья ускорение пульса сначала усиливается, а затем медленно успокаивается.

---

[1] Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 339, 1917.

[2] Cole W. H. и сотр., Arch. Surg., 22, 926, 1931.

[3] Mc Carrison.

[4] Nakano M., Fol. endocrin. jap., 5, 26, 1929.

[5] Larionow L. Th., Zschr. Krebsforsch., 30, 202, 1929; 34, 419, 1931; см. также Babes A., C. r. Soc. Biol., Paris, 103, 168, 1930.

[6] Marine D. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 772, 822, 1931—1932; Spence A. W. a. Marine D., там же, 967; Marine D. и сотр., там же, 30, 649, 1933.

[7] Cannon W. B. a. Smith P. E., Amer. J. Physiol., 60, 476, 1922.

Они полагают, что это зависит от секрета щитовидной железы, так как эфект отсутствовал у тиреоидектомированных животных. Острый недостаток кислорода повидимому вызывает у кроликов гиперплазию щитовидной железы[1].

После хронического удушья вследствие сужения дыхательного горла по Брейтнеру[2] и его сотрудникам эпителий уплощается, содержание колоида резко повышается, но выделение секрета в кровь должно быть понижается. Обогащение пузырьков колоидом наблюдается и после повторных кровопусканий[3]. С другой стороны, отравление синильной кислотой не влияет на число митозов[4].

Данные различных опытов над влиянием недостатка кислорода на разнообразные физиологические процессы у нормальных и тиреоидектомированных животных говорят за то, что острый недостаток кислорода активирует щитовидную железу.

По Мансфельду[5] у тиреоидектомированных животных отсутствует повышенное выделение углекислоты, обычно наблюдаемое после удушья и отравления синильной кислотой. Можно однако предположить, что пониженная реакция обмена веществ, как например отсутствие реакции кроветворных органов на недостаток кислорода (что также отмечено Мансфельдом и др.), является выражением не отсутствия повышенной секреции железы, а пониженной реактивности тканей атиреотичного организма.

**9. Витамины.** Эйлер[6] сообщает, что действие тироксина на обмен крыс может быть ослаблено одновременным кормлением витамином А и каротином. Так например при ежедневной даче 0,0025 мг каротина крысы не теряли в весе несмотря на ежедневный парентеральный подвоз 0,05 мг тироксина. Для проверки этих данных Крайер[7] кормил крыс весом в 200—250 г хлебом, молоком и овсом и так дозировал пищу, что вес животных месяцами оставался постоянным. У животных, кормленных таким образом, ежедневные подкожные впрыскивания 0,015 мг тироксина вызывают явную потерю веса. Одновременное ежедневное кормление 0,005 мг каротином не останавливало, но ослабляло потерю веса. Во время периода физиологического метаморфоза облученный эргостерин, повидимому возбуждая секрецию щитовидной железы, может вызвать преждевременное превращение личинки жабы во взрослое животное. Осенью и зимой этот результат не получается.

Метаморфоз амфибий, начавшийся вследствие подвоза гормона щитовидной железы, ускоряется облученным эргостерином[8].

По Ницшске[9] подвоз лечебных доз облученного эргостерина молодым рахитичным крысам вызывает уменьшение колоида и повышение эпителия фоликулов. Имеется указание на то, что гиперплазия железы, возникающая у крыс при содержании их в темноте, устраняется эргостерином[10].

Антитиреоидин см. выше.

---

[1] Martin H. G. и сотр., J. of exper. Med., 27, 399 , 1918.

[2] Breitner B., Erg. Chir. 21, 68, 1928.

[3] Wanner A., Virchows Arch., 158, 29, 1899.

[4] Nicholson.

[5] Mansfeld G. и сотр., Pfl. Arch., 143, 157, 1912; 161, 399, 1915; см. против Hàri P., там же 176, 123, 1919.

[6] Euler H. v., Erg. Physiol., 34, 360, 1932; он же и Klussmann, Zschr. physiol. Chem., 213, 21, 1932.

[7] Krayer O., Unveröffentliche Versuche; см. также Hesse и сотр.

[8] Gessner O., Zschr. Biol., 92, 436, 1932.

[9] Nitschke A., Zschr. Kinderheilk., 54, 223, 1933.

[10] Он же, Zschr. exper. Med., 82, 236, 1932.

# XVI. СВЯЗЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ДРУГИМИ ОРГАНАМИ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

## а) Передняя доля гипофиза

Секреция щитовидной железы у амфибий несомненно активируется гормоном передней доли гипофиза (pars glandularis). После раннего удаления гипофиза[1] щитовидная железа развивается лишь скудно и метаморфоз как правило отсутствует; если гипофизектомия производится не в слишком поздних стадиях метаморфоза, возможно возвращение в стадию личинки (например у pleurodeles[2]). После удаления pars glandularis у старых уродел[3] и анур[4] наступают атрофические изменения в щитовидной железе. Фоликулы увеличиваются и обогащаются колоидом, эпителий уплощается. У triturus viridescens и у triton cristatus периодическое линяние прекращается, как после тиреоидектомии, и животные становятся темными.

С другой стороны, после пересадки pars glandularis лягушке или впрыскивания соответственно приготовленного экстракта передней доли образования и функции щитовидной железы активируются: начинается метаморфоз и линяние, отсутствовавшее после тиреоидектомии[5]. Действие подвоза передней доли на метаморфоз и обмен веществ амфибий основано на активации секреции щитовидной железы[6], так как оно отсутствует у тиреоидектомированных личинок анур[7] и уродел[8]. В точности еще неизвестно, почему Госкенсу и Госкенсу[9] у головастиков и Шпаулю у аксолотлей[10] удалось получить метаморфоз после тиреоидектомии. При метаморфозе после подвоза передней доли в щитовидной железе амфибий происходят те же изменения, как при физиологическом метаморфозе[11]. В зависимости от метода подвоза и количества гормона гистологические изменения могут развиться на много выше физиологического уровня[1]. Размер щитовидной железы увеличивается. Эпителий фоликулов становится кубическим или цилиндрическим, аппарат Гольджи резко увеличен[2]; количество колоида в фоликулах резко уменьшается и он может совершенно исчезнуть.

---

[1] Т. I, прим. 6; см. также Swingle W. W., J. of exper. Zool., 37, 219, 1923; Blacher L. J., Trans. Lab. exper. Biol. Zoopark, Moscow, 4, 172, 1928.

[2] Blacher.

[3] Adams A. E. и сотр., J. of exper. Zool., 68, 1, 1932; он же, J. of exper. Biol., 10, 247, 1933.

[4] Magdalena A., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 489, 1933.

[5] Spaul E. A., Brit. J. exper. Med., 2, 33, 1924.

[6] Uhlenhuth E. a. S. Schwarzbach, Anat. Rec., 34, 119, 1926; там же, 42, 41, 1929; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 151, 389, 1928; Ingram W. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 730, 1928; Grew F. A. E., Wiesner B. P., Brit. med. J., 777, 1930.

[7] Allen B. M., Anat. Rec., 20, 192, 1920—1921.

[8] Schwarzbach S. S. a. Uhlenhuth E., Proc. exper. Biol. a. Med., 26, 153, 1928; Anat. Rec., 41, 25, 1928; Physiol. Zool., 6, 236, 1933; Figge F. H. a. Uhlenhuth E., там же, 450; Adams и сотр; Adams.

[9] Hoskins E. R. a. Hoskins M. M., Endocrinol., 4, 1, 1920.

[10] Spaul E. A., J. of exper. Biol., 7, 49, 1930.

[11] Uhlenhuth, Figge a. Uhlenhuth, Ingram W. R., J. of exper. Zool., 63, 387, 1929; Adams и сотр., Magda-

Пересадка передней доли личинок анур другим личинкам может вызвать у них наступление метаморфоза; это может служить доказательством тому, что физиологический метаморфоз вызывается повышенной секрецией передней доли гипофиза[3]. Аллен[4] исследовал действие передней доли во время различных стадий метаморфоза личинок Bufo halophilus, пересаживая pars glandularis на личинок с задними лапками длиной в 1—3 мм. Передняя доля головастиков с лапками такой длины была едва действенна, а головастики с лапками в 5—8 мм уже обладали активным гипофизом. Ускорение развития головастиков-реципторов было наиболее энергично, когда имплантат брался от головастиков с длиною лапок в 10 мм, которые сами находились в стадии энергичного метаморфоза. Немедленно по окончании последнего активность уменьшалась.

Неотеничные формы амфибий отчасти также могут быть приведены к метаморфозу при помощи пересадки передней доли[5]. Если метаморфоз не наступает спонтанно, то это явно не зависит от того, что гипофиз этих животных не может образовать гормон, активирующий щитовидную железу к повышенной секреции, так как при пересадке pars glandularis например от necturus'а на личинки анур[6] или же на молодых личинок necturus[7] у рецептора начинается метаморфоз. Поэтому возможно превращение не начинается вследствие того, что еще неизвестные физиологические раздражения недостаточно интенсивны для того, чтобы в кровяное русло поступило необходимое для метаморфоза количество гормона.

Гормон щитовидной железы несколько тормозит образование передней доли у личинок амфибий[8]. После тиреоидекто-

---

lena, Clements D. I., J. Rol. microsc. Soc. III, 52, 138, 1932, и другие.

[1] Grant M. P., Anat. Rec., 49, 373, 1931; лит.; Figge a. Uhlenhuth.

[2] Ingram W. R., Anat. Rec., 46, 233, 1930.

[3] Ingram, цит. стр. 199 прим. 11.

[4] Allen B. M., Anat. Rec., 54, 65, 1932.

[5] Ingram, цит. прим. 11, стр. 199; Grant M. P., Anat. Rec., 46, 205, 1930.

[6] Charipper H. A. a. Corey E. L., Anat. Rec., 45, 258, 1930.

[7] Grant M. P., Anat. Rec., 54, Abstr. amer. Soc. Zool., 89, 1932.

[8] T. I, 174, прим. 6; см. также Hoskins E. R. a. Morris M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 14, 74, 1916; Swingle W. W., J. of exper. Zool., 37, 219, 1923; Abderhalden E. u. Schiffmann O., Pfl. Arch., 183, 197, 1920; Rogers J. B., J. of exper. Zool., 24, 589, 1917—1918); Schulze W., Arch. Entw. mechan., 97, 232, 1923; Arch. mikro-

мии передняя доля становится больше, рост животных ускоряется, после же кормления щитовидной железой образование передней доли тормозится и рост животных приостанавливается. Эти опыты над холоднокровными позвоночными показали, что строение и секреторная активность щитовидной железы зависят от продукции определенного гормона pars glandularis гипофиза. Однако до сих пор еще точно неизвестно, что должно произойти в организме амфибий, чтобы вызвать повышение секреции передней доли, вследствие которого щитовидная железа начинает выделять достаточно гормона, необходимого для начала и завершения метаморфоза. Приведем важнейшие наблюдения[1] над взаимоотношениями между функцией передней доли гипофиза и щитовидной железой теплокровных: выпадение секреции передней доли в юношеском возрасте обычно вызывает задержку развития щитовидной железы. Достаточно однако небольшой части ткани передней доли для того, чтобы обеспечить правильное строение щитовидной железы; Смиту[2] удалось экстирпировать у крыс до двух третей передней доли без нарушения структуры или функции щитовидной железы. У гипофизектомированных кур, крыс и собак некоторое время после операции увеличивается содержание колоида в щитовидной железе, а эпителий фоликулов уплощается[3]. Относительное содержание иода несколько повышается[4]. Еще неясно, является ли понижение окислительных процессов после выключения передней доли выражением гипофункции одной только щитовидной железы[5]. Форстеру и Смиту[6] удавалось сгладить понижение обмена у гипофизектомированных крыс как впрыскиванием экстракта щитовидной железы, так и гомопластической пересадкой передней доли гипофиза.

По Смиту и его сотрудникам[7] удаление гипофиза сенсибилизирует действие щитовидной железы на обмен веществ; в то время как у нормальных крыс подвоз определенного количества гормона щитовидной железы повышает основной обмен на 15%,

---

skop. Anat., 101, 373, 1924; Cooksey W. B., Endocrinol., 6, 393, 1922; Clements.

[1] См. том I, 174; см. также Courrier R., Rev. franc. Endocrin., 6, 10, 1928; Koster S., Pfl. Arch., 224, 212, 1930; Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 909, 1931; см. также Mitchell J. B., Anat. Rec., 41, 25, 1928; он же, Physiol. Zool., 2, 411, 1929.

[2] Smith Ph. E., Anat. Rec., 52, 191, 1932.

[3] Mitchell J. B., Anat. Rec., 41, 25, 1928—1929 (курица); Houssay и сотр., l. c., 912 (собака); Collip J. B., Virchows Arch., 290, 23, 1933 (крыса); Anderson E. M. и он же, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 680, 1933 (крыса); см. также Okkels H. a. Krogh M., Acta pathol. Scand. (Köbenh.), 10, 118, 1933 (морская свинка).

[4] Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 914, 1931.

[5] См. т. I, 116.

[6] Foster G. L. a. Smith, Ph. E. J. amer. med. Assoc., 87, 2151, 1926.

[7] Smith Ph. E., Greenwood C. F. a. Foster G. L., Amer. J. Path., 3, 669, 1927; Larson J. A., Amer. J. Physiol., 53, 89, 1920.

те же дозы у гипофизектомированных крыс вызвали гораздо больший эфект, а именно, повышение обмена на 171%; абсолютное повышение окисления, которое до начала подвоза щитовидной железы равнялось лишь 67% нормы, после кормления подымалось до 181%, т. е. становилось в абсолютных цифрах гораздо выше, чем у контрольных животных.

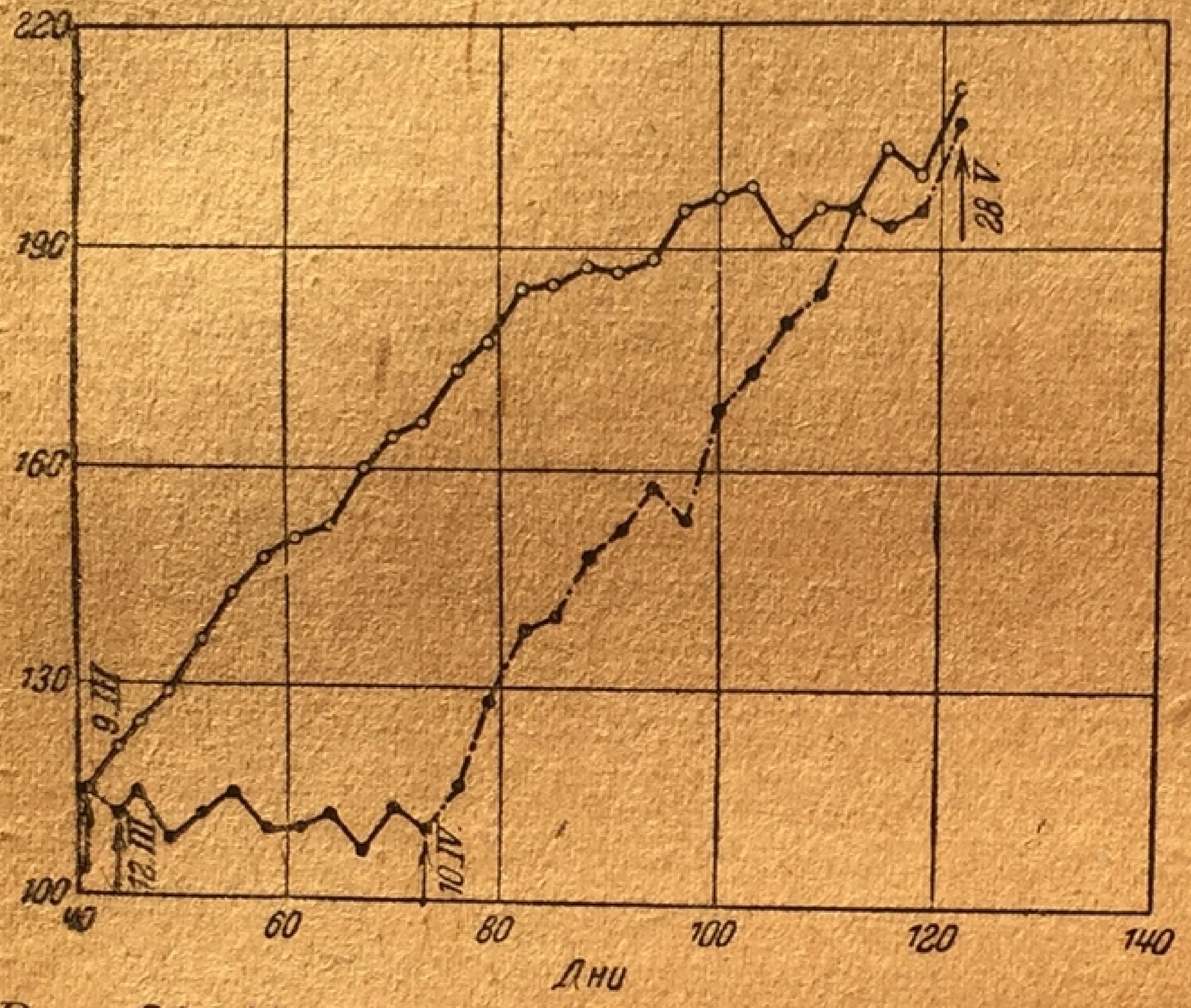


Рис. 36. Крысы. Влияние подвоза щитовидной железы на рост после гипофизектомии. Сверху: контрольные животные. Внизу: 9.III гипофизектомия. С 12.III по 10.IV впрыскивание экстракта щитовидной железы (ср. с рис. 20); с 10.IV до 28.V впрыскивание экстракта передней доли (гормон роста). Ордината (вес тела) (Смит, Гринвуд, Фостер).

Подвоз щитовидной железы не действует на задержку роста тела и развития половых желез, наступающую после удаления передней доли (рис. 36). Повидимому гормон щитовидной железы проявляет свое активирующее действие на рост тела и развитие половых желез лишь при сохранении функции гипофиза.

Гистологические исследования не дают определенного указания на то, что недостаток гормона щитовидной железы ведет к гипофункции передней доли, так как после тиреоидектомии передняя доля увеличивается[1].

Гормон роста передней доли сохранял свое действие на крыс, рост которых задержался вследствие тиреоидектомии[2]. Однако прибыль веса и рост в длину атиреоидных и агипофизарных крыс были заметно больше, когда одновременно с подвозом гормона роста давался также гормон щитовидной железы в дозах, которые сами по себе не вызывали потери веса[3]. Следовательно гормон щитовидной железы может способствовать росту только при наличии в организме гормона роста передней доли. У гипофизарных карликов щитовидная железа мала и атрофична. У акромегаликов же щитовидная железа обычно велика. Гипотиреоз часто влечет за собой увеличение передней доли; иногда он сопровождается симптомами акромегалии. У базедовиков не отмечается типичных изменений гипофиза. Выяснение взаимоотношений между передней долей гипофиза и щитовидной железой в последние годы значительно подвинулось вперед благодаря исследованию действия подвоза передней доли на теплокровных. Отсутствие единства взглядов на некоторые вопросы отчасти может быть объяснено тем, что отдельные исследователи пользовались совершенно разнородными препаратами передней доли (как например свежая железа, сухой порошок, разнообразные экстракты). К этому присоединяется то обстоятельство, что как и у щитовидной железы действие обнаруживается не немедленно и что единовременный подвоз хотя бы больших количеств действует относительно слабо; то же количество, вводимое в течение длительного периода, в виде дробных доз дает более заметный и длительный эфект. Все авторы сходятся на том, что при энтеральном введении не удается получить результата, так как активное вещество до всасывания разрушается в пищеварительном канале[1].

---

[1] Rogowitsch N., Beitr. path. Anat., 4, 453, 1889; Hofmeister F., Fortschr. Med., 10, 121, 1892; Leonardt M., Wirchows Arch., 149, 341, 1897; Cimoroni A., Arch. di Biol., 48, 387, 1907; Lucien M. et Parisot J., C.r. Soc. Biol., 65, 771, 1908; Boë G., Biochem., Zschr., 64, 450, 1914; Bryant A. R., Anat. Rec., 47, 131, 1930.

[2] Flower C. F. a. Evans H. M., Anat. Rev., 29, 383, 1925.

[3] Smith Ph. E., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 1252, 1933.

Как свежая железа, так и порошок из передней доли, высушенной при помощи ацетона, действуют при парентеральном введении. Порошок повидимому долго сохраняет активность.

**Химические свойства**[2]. Активное вещество легко растворяется в воде, физиологическом растворе и разведенных кислотах и щелочах, но не растворяется в чистых органических растворителях. Оно растворяется однако в органических растворителях, разбавленных водой, и например может быть очищено от большой части белковых тел и солей при помощи 48—70% алкоголя при щелочной реакции. Колоиды адсорбируют активное вещество.

Водный раствор очищенных препаратов передней доли дает биуретовую реакцию, но не осаждается уксусной и сульфосалициловой кислотами. Активность препарата особенно быстро исчезает при щелочной реакции. Сухой порошок из очищенного экстракта очень прочен. По вопросу о теплоустойчивости мнения авторов расходятся; повидимому длительное нагревание выше 60° понижает активность препарата, длительное кипячение разрушает его. Добавление пепсина и трипсина in vitro инактивирует активные экстракты[3].

Весьма активные, тщательно очищенные препараты Андерсона и Коллипа[4] не влияют на рост гипофизектомированной крысы, они свободны от полового гормона передней доли и не влияют на молочные железы. Тиреотропное вещество является специфическим продуктом передней доли; это подтверждается тем, что наиболее тщательно очищенные препараты передней доли, действующие на половые органы (молочную железу) и на рост, свободны от составных частей, могущих изменить структуру щитовидной железы[1].

---

[1] Janssen S., Loeser A., Arch. f. exper. Path., 163, 517, 1931; Grab W., там же, 167, 313, 413, 1932.

[2] Junkmann K. u. Schöller W., Klin. Wschr., 1176, 1932; Loeser A., Arch. f. exper. Path., 166, 693, 1932; он же, Klin. Wschr., 1271, 1932; Krogh M. a. Okkels H., Sunti, XIV Congr. intern. Fisiol. Rom., 144, 1932; Acta path. scand., Kobenh., 10, 126, 1933.

[3] Spaul E. A., J. of exper. Zool., 7, 49, 1930.

[4] Anderson E. M. a. Collip J. B., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 680, 1933; Collip J. B. и сотр., Virch. Arch., 290, 22, 1933.

Веществу передней доли, действующему на щитовидную железу, можно приписать следующие функции.

При длительном подвозе активных количеств препарата передней доли вес[2] щитовидной железы млекопитающих и птиц увеличивается: например у морских свинок вдвое и втрое за 5—6 дней. Увеличение веса щитовидной железы собаки[3] не наблюдался при кратковременном опыте.

Леб и его сотрудники впервые показали, что гистологическая картина щитовидной железы претерпевает значительные изменения[4]. Особенно подробно были исследованы изменения в щитовидной железе морских свинок (рис. 37); они наступают и в железах других млекопитающих и птиц. Однако степень характерных изменений различна у отдельных видов животных. Морская свинка наиболее чувствительна к подвозу экстракта передней доли, кролик значительно менее восприимчив, а труднее всего вызвать изменения у крыс и мышей[5].

В щитовидной железе крыс[6] и собак[7], атрофированной вследствие гипофизектомии, изменения структуры могут быть вызваны с уверенностью. Тиреотропное вещество передней доли действует и на щитовидную железу зародышей морских свинок[1].

---

[1] Riddle O. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 794, 1933.

[2] Кролики: Lucien M. et Parisot J., C. r. Soc. Biol., Paris, 66, 675, 1909. Морская свинка: Schockaert J. A., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 223, 1930; Loeb L. u. Friedman H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 14, 1931; Closs K. и сотр., там же, 170; он и же, J. of biol. Chem., 96, 585, 1932; Eitel H. u. Loeser A., Arch. f. exper. Path., 167, 381, 1932. Собака: Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 832, 1932. Голубь: Riddle O. a. Flemion F., Amer. J. Physiol., 87, 110, 1928; он же и Polhemus I., там же, 98, 121, 1931; Riddle и сотр. Утка: Schockaert J. A., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 226, 1930; он же, Arch. intern. Pharmacodyn., 41, 23, 1931; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 306, 1931—1932; он же и Foster G. L., J. of biol. Chem., 95, 89, 1932. Цыпленок: Foster G. L. и сотр., Proc. soc. exper. Biol. a. Med., 30, 1028, 1933 и др.

[3] Loeser A., Arch. f. exper. Path., 163, 530, 1931; Houssay и сотр.

[4] Aron M., C. r. Soc. Biol., Paris, 102, 682, 1929; он же, там же, 103, 145, 1930; он же, Rev. franc. Endocrin., 8, 472, 1930; Loeb L. a. Bassett R. B., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 860, 1929; он же и сотр., там же, 27, 490, 1930; Benedict E. и сотр., Amer. J. med. Sci., 179, 1930; Grew, F. A. E. a. Wiesner B. P., Brit. med. J., 1, 777, 1930; Janssen S. u. Loeser A., Arch. f. exper. Path., 163, 517, 1931; Krogh M. и сотр., Acta path. scand. (Kobenh.), 9, 37, 1932; Eitel a. Loeser; Schockaert L. A., Amer. J. Anat., 49, 379, 1932, Schittenhelm A. u. Eisler B., Klin. Wschr., 1092, 1932; Noether, P., там же, 1702; Anderson a. Collip; см. также Rénon L. et Delille A., C. r. Soc. Biol., Paris, 65, 499, 1908 и др.

[5] Loeb L., Klin. Wschr., 2121, 2156, 1932; Aron M., C. r. Soc. Biol., 110, 716, 1932; Houssay B. A., там же, III, 459, 1932; Thurston E. W., Arch. of Path., 15, 67, 1933 и др.

[6] Anderson a. Collip; Collip и сотр.

[7] Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 832, 1932.

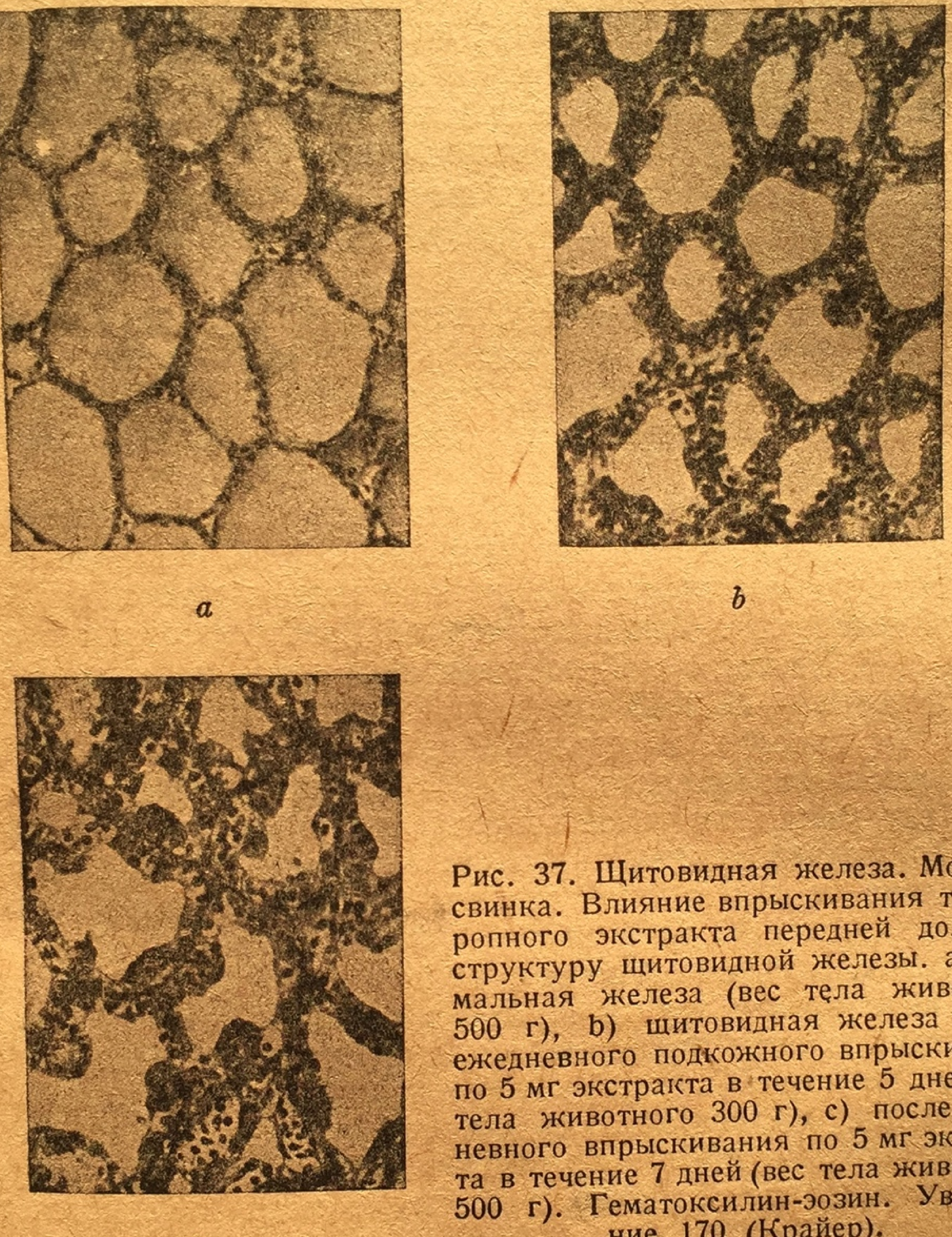


Рис. 37. Щитовидная железа. Морская свинка. Влияние впрыскивания тиреотропного экстракта передней доли на структуру щитовидной железы. a) нормальная железа (вес тела животного 500 г), b) щитовидная железа после ежедневного подкожного впрыскивания по 5 мг экстракта в течение 5 дней (вес тела животного 300 г), c) после ежедневного впрыскивания по 5 мг экстракта в течение 7 дней (вес тела животного 500 г). Гематоксилин-эозин. Увеличение 170 (Крайер).

При продолжающемся подвозе передней доли количество митозов в клетках щитовидной железы морской свинки резко увеличивается (в 80—100 раз).

Клетки становятся кубическими, а аппарат Гольджи гипертрофируется[2]. Эпителий фоликулов в конце концов становится многослойным. С началом гипертрофии содержание колоида в фоликулах уменьшается и наконец он совершенно исчезает из железы (рис. 37). Этот процесс начинается в центре железы и распространяется к периферии. Он протекает при явлениях резкой васкуляризации.

---

[1] Aron M., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 446, 1933.

[2] Wagschal L., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 1015, 1931; Krogh и сотр., Okkels H., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1691, 1933; Krogh M. и он же, там же, 1694.

После однократного подвоза активного количества у морской свинки легко определяется явное влияние щитовидной железы. При непрерывном ежедневном подвозе изменения через 5—10 дней достигают максимума. После прекращения подвоза гиперплазия эпителия исчезает, колоид снова накапливается и в течение 2—4 недель структура железы возвращается к норме[1].

Необходимо еще выяснить, появляется ли снова колоид в железе через несколько недель несмотря на продолжающийся подвоз передней доли, уменьшается ли гиперплазия, словом становится ли вещество передней доли со временем неактивным[2].

В полном соответствии с уже описанным выше взаимоотношением между количеством колоида и содержанием иода вместе с развитием гиперплазии содержание иода в щитовидной железе уменьшается[3]. Так например по Грабу у собаки в среднем из семи опытов сухой порошок из железы содержал 0,13% иода, а после 4—8 дней ежедневной внутрибрюшинной инъекции по 1 г порошка из передней доли гипофиза быка среднее количество иода понизилось до 0,031%. В опытах Фостера и Шоперта над молодыми утками ежедневное впрыскивание 0,4 мг свежей передней доли быка вызывало падение содержания иода в порошке из щитовидной железы до 0,024% через 10 дней и 0,005% через 35 дней против 0,226% в норме.

Падение содержания иода в основном относится к органически связанной и нерастворимой в алкоголе части его[4]; в соответствии с этим Фостер и его сотрудники установили (по методу Леланда и Фостера) в щитовидной железе барана ясное уменьшение абсолютного содержания тироксина и резкое падение его относительного содержания. Содержание неорганического и растворимого в алкоголе иода изменяется незакономерно.

---

[1] Aron, Loeb L. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a Med., 28, 210, 1930; Janssen u. Loeser, Eitel u. Loeser.

[2] Schockaert u. Foster, Loeb L. u. Friedman H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 172, 1931; см. также Siebert u. Smith, цит. стр., прим. 7; он же и Thurston, прим. 4; Schneider E. u. Widmann E., Klin. Wschr., 631, 1933.

[3] Closs K. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 170, 1931; J. of biol. Chem., 96, 585, 1932. (морская свинка). Loeser A., Arch. f. exper. Path., 163, 530, 1931 (собака). Grab W., там же, 167, 413, 1932 (собака). Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, III, 401, 1932; 113, 459, 1933 (собака). Schockaert J. A. u. Foster G. L., J. of biol. Chem., 95, 89, 1932 (утка). Foster G. L. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 1028, 1933 (цыпленок, овца).

[4] Closs и сотр.

При кормлении мышей щитовидной железой, бедной иодом вследствие подвоза передней доли, она слабее защищает их от отравления ацетонитрилом, чем нормальная железа.

По Грабу это понижение защитного действия не достигает той степени, которую можно было ожидать в соответствии с уменьшением содержания иода[1].

Содержание иода в крови увеличивается, в то время как уровень его в щитовидной железе понижается вдвое и втрое в течение нескольких дней продолжающегося подвоза передней доли. Главным образом повышается органически связанный иод, уровень же растворимого в алкоголе иода в крови не изменяется[2]. Выделение иода с мочой увеличивается[3].

По Паалю и Грабу повышение содержания гормона щитовидной железы в крови может быть доказано и биологическим путем, либо с помощью ацетонитриловой реакции[4], либо проверкой на головастиках[5].

Основной обмен повышается тиреотропным веществом передней доли[6]. Вержар и Вал уже после однократного впрыскивания активного экстракта через несколько дней отмечали ясное повышение потребления кислорода морской свинкой. При продолжающихся повторных впрыскиваниях через 5—10 дней достигается постоянное и прочное повышение обмена (например в опытах Зиберта и Смита над морскими свинками обмен поднялся примерно на 60%, с 3,75 на 6 калорий на 1 кг в 1 час).

После прекращения подвоза основной обмен в течение нескольких дней возвращается к нормальному уровню.

У морских свинок и крыс повышается чувствительность к недостатку кислорода[7].

Вряд ли резкое повышение обмена может остаться постоянным при длительных опытах. Разные авторы указывают, что несмотря на продолжающийся подвоз препаратов передней доли обмен примерно через 3 недели по еще невыясненным причинам[8] начинает понижаться.

---

[1] Grab W., Arch. f. exper. Path., 167, 313, 413, 1932; см. против Paal u. Huber.

[2] Closs K. и сотр., Grab W., Arch. f. exper. Path., 167, 413, 1932; Schittenhelm A. u. Fisler B., Klin. Wschr., 1092, 1932.

[3] Grab.

[4] Paal H., Klin. Wschr., 2172, 1931; он же и Huber W., Arch. f. exper. Path., 162, 521, 1931; Grab W., там же, 167, 313, 1932.

[5] Grab W., Arch. f. exper. Path., 168, 715, 1932.

[6] Foster G. L. u. Smith R. S., J. amer. med. Assoc., 87, 2151, 1926 (крыса). Siebert W. J. a. Smith R. S., Amer. J. Physiol., 95, 396, 1930. (морская свинка). Verzar F. u. Wahl V., Biochem. Z., 240, 37, 1931 (морская свинка). Krogh M. и сотр., Acta path. scand. (Kobenh.), 9, 37, 1932 (морская свинка). Они же и Okkels H., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1694, 1933 (кролик, морская свинка). Schittenhelm u. Eisler (человек). Diefenbach O. L., Endocrinol., 12, 250, 1933 (крыса, морская свинка). Anderson u. Collip (крыса, морская свинка) и др.

[7] Houssay B. A. a. Rietti C. T., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 144, 1932; 111, 80, 1932; он же, там же, 459.

[8] См. например Siebert u. Smith, см. также Verzar u. Wahl.

По Рейсу и его сотрудникам[1] на препаратах изолированной ткани печени или почки крыс, получившей тиреотропное вещество передней доли, удается in vitro доказать повышение окислительных процессов.

При далеко идущей резекции[2] щитовидной железы у морских свинок, ведущей к понижению обмена, постоянный подвоз передней доли может привести к повышению обмена; таким образом создаются благоприятные условия для компенсаторной гипертрофии и гиперфункции остатка железы.

Аппетит животных повышается, как после подвоза препаратов щитовидной железы[3]. При резком повышении обмена может наблюдаться падение веса[4].

Содержание гликогена в печени падает. Эйтель и Лезер[5] нашли, что при длительном ежедневном впрыскивании дозы препарата передней доли, оказывающей уже в первый день воздействие на щитовидную железу, лишь через 5 дней[6] отмечается уменьшение гликогена в печени. Через 7—11 дней печень почти свободна от гликогена, содержание которого (в среднем из 6 опытов) колеблется между 0 и 0,24% против 1,3—4,1% у здоровых контрольных животных. После прекращения подвоза передней доли накопление гликогена быстро приходит к норме. Содержание гликогена в мышцах в этих опытах изменялось незакономерно. Парентеральный подвоз тиреотропного вещества передней доли повышает сопротивляемость мышей к ацетонитрилу[7].

После многодневного подвоза у морских свинок повидимому учащается пульс[8].

После тиреоидектомии подвоз тиреотропного вещества передней доли не влияет на обмен веществ[9], на содержание гликогена печени[10], на сопротивляемость к ацетонитрилу и на частоту сердцебиения.

Изменение структуры щитовидной железы, развивающееся вследствие подвоза передней доли, и вышеописанные процессы, протекающие в связи с этим в организме теплокровных (но отсутствующие у тиреоидектомированных животных), доказывают, что передняя доля гипофиза содержит вещество, могущее вызвать повышенную продукцию и выделение гормона щитовидной железы.

---

[1] Reiss M. и сотр., Med. Klinik, 1112, 1933.

[2] Siebert u. Smith, Silberberg M., Virchows Arch., 289, 201, 1933.

[3] Eitel H. u. Loeser A., Arch. f. exper. Path., 167, 381, 1932.

[4] Siebert u. Smith, Silberberg M., Krkhforsch., стр. 171, 1930; Krayer O., цит. стр. 209 прим. 5 и др.

[5] Eitel u. Loeser, цит., прим. 3; они же, Klin. Wschr., 1669, 1932.

[6] См. также Artundo A. et Mazocco P., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 713, 1930.

[7] Paal, он же и Huber; см. также Eufinger H. u. Wiesbader H., Arch. Gynäk., 143, 338, 1930.

[8] Hageman P. O. a. McCordock H. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 297, 1932—1933.

[9] Siebert u. Smith, Verzár u. Wahl, Houssay a. Rietti, Diefenbach.

[10] Eitel u. Loeser.

Результаты этих опытов доказывают правильность предположения, согласно которому гистологическая картина железы, соответствующая структуре железы, после подвоза передней доли является выражением активной деятельности железы.

Это подтверждается также наблюдением многих авторов, согласно которым доза иода и иодных соединений вызывает ослабление или регресс изменений, вызванных подвозом передней доли[1]. При одновременной даче иодистого калия и передней доли эпителий фоликулов щитовидной железы морских свинок менее гиперпластичен и она теряет меньше колоидов. Повышение обмена веществ, уже возникшее вследствие подвоза вытяжек из передней доли, уменьшается при даче морским свинкам иода; одновременно щитовидная железа снова начинает накапливать колоиды, фоликулы увеличиваются, эпителий становится ниже и только аппарат Гольджи[2] в клетках остается гипертрофичным. Гиперплазия щитовидной железы после подвоза передней доли может быть также ослаблена кормлением веществом щитовидной железы или впрыскиванием тироксина[3].

Суждение об этих данных затрудняется тем, что, как выше упомянуто, при продолжающемся подвозе активность одинаковых количеств передней доли может уменьшаться. Еще неизвестно, изменяется ли структура и функция щитовидной железы теплокровных под влиянием тиреотропного вещества передней доли, при посредстве еще неизвестных процессов, протекающих вне железы, или же эти влияния непосредственно воздействуют на паренхиму железы. Предположение[4], согласно которому для действия вещества передней доли необходима сохранность симпатической иннервации щитовидной железы, не может быть правильным, так как при перерезке шейного симпатического нерва структура щитовидной железы и обмен веществ морских свинок изменяются так же, как у нормальных животных[5]. Кусочки щитовидной железы, пересаженные под кожу шеи[1] или в почку[2], реагируют на подвоз активных вытяжек, так же как сама железа. Эти опыты скорее говорят за непосредственное воздействие тиреотропного вещества на паренхиму щитовидной железы.

---

[1] Silberberg M., Krkh. forsch. 8, 171, 1930; Siebert W. J. a. Thurston E. W., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 652, 1931—1932; J. of Pharmacol., 46, 293, 1932 (Kaliumjodid); Abelin I. u. Wegelin C., Klin. Wschr., 2103, 1932 (Dijodtyrosin); Okkels H., Sunti XIV, Kongr. internat. Physiol. Rom, 197, 1932; он же и Krogh M., Acta path. scand. (Kobenh.), 10, 118, 1933 (люгол. раствор).

[2] Okkels; он же u. Krogh.

[3] Loeb L. и сотр., Proc. soc. exper. Biol. a. Med., 28, 210, 1930; Gray S. H., Amer J. Path., 5, 415, 1929; Aron M., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 96, 1930; он же и сотр., там же, 107, 64, 1931.

[4] Aron M. et Dobrzaniecki W., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 1323, 1930.

[5] Krayer O., Arch. f. exper. Path., 171, 473, 1933.

По Эйтелю, Лезеру и Крексу[3] при воздействии активных вытяжек из передней доли на срезы щитовидной железы in vitro ее структура изменяется подобно щитовидной железе in situ. По Демуту[4] такое действие невозможно установить в отношении пережившей культивированной ткани щитовидной железы.

**Экзофталм.** Если молодым морским свинкам некоторое время впрыскивать тиреотропный экстракт передней доли гипофиза, у части животных образуется экзофталм, который исчезает, как только начинается резкое падение веса[5]. По Марину и Розису[6] эта возможность вызвать экзофталм при помощи тиреотропного экстракта передней доли не исключается для атиреотичных морских свинок; наоборот, тиреоидектомия способствует образованию экзофталма.

**Появление тиреотропного вещества.** При помощи гистологической реакции, выступающей особенно ясно в щитовидных железах молодых морских свинок после пересадки передней доли или после парентерального подвоза растворов, содержащих активное вещество, были сделаны попытки исследовать физиологию тиреотропного вещества гипофиза.

Количество активной субстанции колеблется у различных видов млекопитающих; так например передняя доля гипофиза крысы действует гораздо сильнее, чем передняя доля гипофиза морской свинки или кролика. Это проверено пересадками одинаковых весовых количеств железы морским свинкам[7]. Сезонные колебания не могли быть установлены[8] так же, как не обнаружено влияния тиреоидектомии[9]. По Кучинскому впрыскивание тироксина уменьшает количество тиреотропного вещества в гипофизе крысы. С другой стороны, подвоз солей иода повидимому повышает активность гипофиза крысы.

До настоящего времени нигде в организме животных за исключением передней доли гипофиза не было обнаружено вещество, действующее на щитовидную железу[1]. Сомнительно, чтобы при физиологических условиях оно выводилось из организма через почки. При помощи мочи морских свинок, которым единовременно впрыскивались большие количества активного экстракта, удавалось получить лишь слабую гистологическую реакцию щитовидной железы; при этих опытах моча бралась в первый же день после впрыскивания экстракта и вводилась молодым морским свинкам парентерально[2].

---

[1] Hinschberger G., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 234, 1931.

[2] Houssay B. A. и сотр., Rev. soc. argent. Biol., 8, 130, 1932.

[3] Eitel H. и сотр., Klin. Wschr., 615, 1933.

[4] Demuth F., Arch. exper. Zellforsch., 13, 329, 1932.

[5] Loeb L. u. Friedman H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 648, 1931—1932.

[6] Marine D. u. Rosen S. H., там же, 30, 901, 1933.

[7] Loeb L., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 642, 1128, 1931—1932; Endocrinol., 16, 129, 1932.

[8] Byars L. T. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 797, 1931—1932.

[9] Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, III, 830, 1932; Kuschinsky G., Arch. f. exper. Path., 170, 510, 1932.

## б) Задняя доля гипофиза

Еще неизвестно, влияет ли отсутствие задней доли гипофиза на секрецию щитовидной железы.

Правда, недостаток гормона щитовидной железы после тиреоидектомии вызывает резкие гистологические изменения в средней и невральной части гипофиза. Однако при этом содержание в этих частях вещества, влияющего на матку, не меняется. С другой стороны, кормление щитовидной железой вызывает обеднение веществом, действующим на матку.

По Кларку[3] аппарат кровообращения кроликов, кормленных щитовидной железой, более чувствителен к веществу задней доли, вызывающему повышение кровяного давления: количество, переносимое в нормальном состоянии без всяких последствий на них, действует смертельно. Аппель[4] указывает, что это повышение чувствительности не наступает, если вызвать у животных гипертиреоз впрыскиваниями тироксина.

По Боэ[5] подвоз щитовидной железы кроликам ослабляет антагонистическое действие вытяжек из задней доли на повышение уровня сахара крови под влиянием адреналина; отсутствие щитовидной железы способствует этому антагонизму. Повышение уровня сахара крови, вызываемое впрыскиванием вещества задней доли, слабее у гипертиреотичных кроликов[6]. Подвоз экстракта задней доли человеку усиливает по Мак Кинлею[7] действие тироксина на обмен веществ.

Подвоз экстракта из задней доли гипофиза не влияет на гистологическую структуру щитовидной железы головастиков[8] и жаб[1]. Ререр[2] указывает, что вытяжка из задней доли усиливает влияние щитовидной железы на метаморфоз головастиков. По Шпаулю[3] у аксолотля скорее наблюдается задержка метаморфоза.

---

[1] Aron M. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 103, 702, 1930; 105, 585, 1930; 106, 607, 609, 1931; 109, 218, 1932; 113, 443, 1933; Presse med., 1981, 1932; см. против Del Castillo E. B. e. Magdalena A., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 280, 917, 1931; он же, там же, III, 461, 1932; Krogh M. u. Okkels H.; там же, 113, 635, 1933; Acta path. scand. (Kobenh.), 10, 126, 1933.

[2] Krogh M. u. Okkels H., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 638, 1933; Smith M. G. a. Moore E., Proc. soc. exper. Biol. a. Med., 30, 735, 1933.

[3] Clark G. A., J. of Physiol., 68, 167, 1929.

[4] Appel S., Arch. f. exper. Path., 168, 726, 1932.

[5] Boë G., Biochem. Zschr., 64, 450, 1914.

[6] Thaddea S. a. Waly A., Arch. f. exper. Path., 172, 535, 1933.

[7] McKinlay C. A., Arch. int. Med., 28, 703, 1921.

[8] Clements D. I., J. roy. microsc. soc., III, 52, 138, 1932.

Во время метаморфоза головастиков, ускоренного веществом щитовидной железы в pars neuralis гипофиза, не наблюдается изменения гистологической структуры[4].

### в) Яичник

Уже в первом томе было указано[5], что удаление щитовидной железы, а также кормление щитовидной железой очень слабо влияют на развитие яичников у личинок амфибий.

Кормление птиц[6] небольшими количествами щитовидной железы (ежедневно меньше 0,05 г сухой железы) ускоряет созревание яиц; большие количества (0,2 г ежедневно) задерживают созревание и вредят образованию желтка.

Развитие половых желез у эмбрионов кур не нарушается впрыскиванием тироксина в воздушную полость яйца; при этом не наступает изменения пола[7].

Имеются лишь скудные данные о содержании иода[8] в яичниках кур; повидимому оно невелико. После подвоза веществ щитовидной железы содержание иода в желтке повышается; наблюдается заметное накопление гормона[9].

У тиреоидектомированных животных яичники отстают в развитии и сохраняют инфантильный характер, если щитовидная железа была удалена в юности[10]. Однако у свиней, тиреоидектомированных в юности, может наступить течка[11].

После кормления щитовидной железой или после повторных впрыскиваний тироксина у крыс удлиняется период между течками[1]. Действие подвезенного гормона яичников ослаблено[2].

---

[1] Magdalena A., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 489, 1933.

[2] Rohrer по Gessner W., Zschr. Biol., 86, 67, 1927.

[3] Spaul E. A., J. of exper. Biol., 7, 49, 1930.

[4] Clements.

[4] См. также Hoskins E. R. a. Hoskins M. M., J. of exper. Zool., 29, 1, 1919; Schulze W., Arch. mikrosk. Anat., 101, 373, 1924.

[6] Zawadowsky B. M., Arch. Entwmechan., 107, 329, 1926; он же и сотр., там же, 113, 419, 1928.

[7] Greenwood A. W. a. Chaudhuri A. C., Brit. J. exper. Biol., 5, 378, 1928.

[8] Cruickshank E. M., Biochem. J., 23, 1044, 1929; Asimoff G. и сотр., Zschr. exper. Med., 76, 409, 1931.

[9] Zawadowsky B. M. и сотр., Arch. Entw. mechan., 109, 210, 238, 1927; Asimoff и сотр.

[10] Trautmann A., Pfl. Arch., 177, 239, 1919; Abderhalden E., там же, 208, 476, 1925; Minowada M., Acta dermat., Kioto, 12, 189, 1928; Suzue K. a. Murohara N., Trans. Jap. path. Soc., 19, 80, 1929; Ato N., Jap. J. med., sci., Trans. Pharmacol., 5, 121, 1931; Bockelmann O. u. Schreringer W., Arch. Gyn., 151, 190, 1932.

[11] Palmer C. C., Amer. J. Physiol., 42, 577, 1917; см. также Loeser A., Arch. f. exper. Path., 164, 579, 1932.

Очень часто подвоз гормона щитовидной железы во время беременности вызывает преждевременную смерть плода[3].

У молодых собак подвоз гормона течки (Oestrin[4]), а у нормальных или кастрированных крыс подвоз фоликулина[5] не оказывал уверенного действия на гистологическую структуру щитовидной железы.

Пролан (вещество из мочи беременных и из плаценты, схожее с половым гормоном передней доли гипофиза) при длительном подвозе (40—80 дней) вызывает у молодых крыс удвоение и даже утроение веса щитовидной железы по сравнению с контрольными животными; одновременно увеличиваются передняя доля и яичник. Здесь очевидно нет прямого воздействия пролана на щитовидную железу, так как у самцов и у гипофизектомированных самок при тех же условиях железа не изменяется[6]. Тщательно очищенные препараты полового гормона передней доли, как выше сказано не обладают тиреотропным действием.

То обстоятельство, что удаление яичников часто вызывает изменения в щитовидной железе[7] (у птиц наблюдалось накопление колоида, у млекопитающих гиперплазия, а иногда, наоборот, уменьшение веса железы), не должно быть истолковано в том смысле, что при этом выключается какое-либо свойственное яичникам торможение функции железы, так как при этом не наблюдается повышения обмена[8].

Удаление яичников у мышей не влияет на степень повышения обмена вследствие подвоза тироксина[9].

---

[1] Lee M. O., Amer. J. Physiol., 72, 226, 1925; Reiss M. a. Pereny Ct., Endocrinol., 2, 181, 1928; Suzue a. Murohara; Dulzetto F., Arch. di Biol., Pisa, 40, 227, 1930; Abelin I. u. Wiedmer E., Arch. f. exper. Path., 166, 584, 1932; Richter C. P., Endocrinol., 17, 73, 1933; Horn W. M. van, там же, 152 и др.

[2] Reiss a Pereny; van Horn.

[3] Treupel G., Münch. med. Wschr., 885, 1896; Etienne G. Remy A., C. r. Soc. Biol., Paris, 72, 196, 1912; Mosbacher E., Zschr. Geburtsch., 75, 362, 1913; Gudernatsch J. F., Amer. J. Physiol., 36, 370, 1915; Hammet F. S., J. metabol. Res., 2, 417, 1922; Kunde M. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 88, 747, 1929; Lintvareva N. O., Trans. Lab. exper. Biol. zoopark, Moscow, 51, 19, 1929; Weichert Ch. K., Physiol. Zool., 3, 461, 1930; Terao T., Nagas. Igakk. Zass., 9, 1126, 1931; Schulze H., Beitr. path. Anat., 90, 142, 1932; Barnes B. O., Amer. J. Physiol., 103, 699, 1933.

[4] Kunde M. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 96, 677, 1931.

[5] Montpellier I. et Chiapponi L., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 375, 1930.

[6] Collip J. B. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 590, 1933; Virch. Arch., 290, 23, 1933.

[7] Demel R. и сотр., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 36, 306, 1926; Oordt C. J. van и Maas C. J. J. van der, Arch. Entw. mechan, 115, 651, 1929; Saito T., Fol. endocrin. Jap., 6, 13, 1930; Benazzi M., Boll. Soc. Biol. sper., 4, 679, 1929; 7, 1086, 1932; Andersen D. H. a. Kennedy H. S., j. of Physiol., 79, 1, 1933.

[8] Schoeller, W. u. Gehrke M. Klin. Wschr., 1938; 1927; Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 68, I, 1929.

Гиперплазия щитовидной железы во время беременности протекает без определенного повышения секреции. В это время основной обмен не достигает уровня, соответствующего приросту веса и повышению глубины дыхания[1]. Беременные животные реагируют на подвоз гормона щитовидной железы особо резким повышением обмена веществ[2]. Данные о влиянии беременности на общее содержание иода в щитовидной железе весьма противоречивы[3].

По наблюдениям многих исследователей[4] во время менструаций отмечается набухание щитовидной железы. Небольшие колебания обмена веществ, наблюдаемые по данным многих авторов во время овариального цикла, возможно связаны с параллельными колебаниями секреции щитовидной железы.

В томе первом уже говорилось о влиянии гипертиреоза и гипотиреоза на функцию яичников женщин.

Яичник относительно богат иодом. Так как кормление яичником ускоряет метаморфоз головастиков[5], не исключено, что он содержит иод частично в виде гормона щитовидной железы.

По Крылову и Штернбергу[6] фоликулы щитовидной железы кроличихи немедленно после оплодотворения малы и бедны колоидом; последний труднее окрашивается; эпителий фоликулов кубический.

## г) Семенники

Уже в первом томе были приведены данные, согласно которым развитие и внутрисекреторная деятельность яичек зависят от щитовидной железы. Там были изложены следующие факты.

У амфибий семенники полностью развиваются и при удалении щитовидной железы в ранней личиночной стадии[7], вследствие которого было заторможено превращение личинки в сухопутное животное. По указанию некоторых исследователей кормление щитовидной железой[8] не влияет на величину семенников амфибий, другие же авторы наблюдали задержку в развитии семенников.

Кормление щитовидной железой способствует у птиц[9] развитию яичек в предпубертатном периоде. После половой зрелости оно вызывает уменьшение размера яичек. Как в первом, так и во втором томе уже говорилось о том, что после подвоза больших количеств вещества щитовидной железы или тироксина у птиц начинается линяние, а появляющееся после этого у самцов оперение как по форме, так и по цвету отличается женским типом; удаление щитовидной железы у таких петухов возвращало птицам нормальное мужское оперение.

---

[1] Stewart J. D. a. Menne F. R., Endocrinol., 17, 93, 1933 (кролик); Niederwieser V., Mschr. Geburtsh., 90, 401, 1932 (человек).

[2] Abderhalden u. Wertheimer.

[3] См. Wegelin C., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 60, 1926.

[4] Wegelin.

[5] Wagner K., Arch. Entw. mechan., 97, 386, 1923; Moschini O., Endokrinol., 3, 28, 1929.

[6] Krilow L. N. u. Sternberg A. J., Endokrinol., 10, 37, 1932.

[7] Schulze W., Arch. mikrosk. Anat., 101, 373, 1924.

[8] Courrier R., Rev. franč. Endocrin., 6, 10, 1926.

[9] Zawadowsky B. M., Arch. Entw. mechan., 107, 329, 1926.

Впрыскивание тироксина в воздушную полость куриных яиц, высиженных в течение трех дней, не влияет на развитие половых желез эмбрионов[1].

Щитовидные железы цыплят, кастрированных в молодости, сильно отстают в своем развитии; вес их в среднем равен 0,0087% веса тела против 0,0265% у нормальных контрольных животных[2].

Яички млекопитающих после тиреоидектомии обычно развиваются лишь скудно и сперматогенез не наступает, однако имеются и наблюдения[3], согласно которым развитие яичек и вторичных половых признаков у рано тиреоидектомированных животных протекает нормально.

Подвоз гормона щитовидной железы[4] вредно влияет на ткань яичек только при уже наступившем исхудании. У молодых животных он не способствует наступлению половой зрелости, хотя небольшие дозы щетовидной железы увеличивают вес яичек у крыс[5].

Удаление семенников у быков и жеребцов в такой мере задерживает развитие щитовидной железы, что вес ее снижается до $^{1}/_{2}$ или $^{2}/_{3}$ нормы[6]. Экстирпация семенников у мышей[7] значительно понижает влияние тироксина на обмен веществ.

Удаление яичек у тиреоидектомированных собак и кроликов не вызывает понижения обмена, как это наблюдается у нормальных животных; это говорит за то, что гормон яичек способствует секреции щитовидной железы[8]. (Однако по Кайва[9] и у тиреоидектомированных кроликов кастрация понижает обмен веществ.)

---

[1] Greenwood A. W. a. Chaudhuri A. C., Brit. J. exper. Biol., 5, 378, 1928.

[2] Juhn M. a. Mitchell J. B., jr., Amer. J. Physiol., 88, 177, 1929.

[3] Palmer C. C., Amer. L. Physiol., 42, 572, 1917; Hug E., C. r. Soc. Biol., Paris, 85, 953, 1921.

[4] Courrier l. c. Monterosso по Courrier; Abderhalden E., Pfl. Arch., 208, 476, 1925; Matsumoto S., Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol., 2, 119, 1928; Sidki V., J. of Physiol., 75, 30, 1932; Schulze H., Beitr. path. Anat., 90, 142, 1932.

[5] Hoskins E. R., J. of exper. Zool., 21, 295, 1916; Herring P. T., Arclh. exper. Physiol., 11, 231, 1917.

[6] Mereschjewsky по Korentschewsky W. G., Zschr. exper. Path. u. Ther., 16, 68, 1914; Wegelin C., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 58, 1926; Andersen a. Kennedy.

[7] Schoeller W. u. Gehrke M., Klin. Wschr., 1928, 1927.

[8] Korentschewsky, Biochem. J., 22, 491, 1922; см. также он же и Carr M., Biochem. J., 19, 773, 1915.

[9] Kaiwa T., Tohoku J. exper. Med., 19, 1932.

У мужчин, больных микседемой, яички часто недоразвиты, сперматогенез заторможен и половое влечение уменьшено. У кретинов яички обычно атрофированы, но у них может сохраниться скудный сперматогенез[1].

При базедовой болезни не всегда наблюдаются изменения яичек[2].

## д) Околощитовидные железы

В настоящее время вряд ли кем-либо поддерживается старое воззрение о близких функциональных взаимоотношениях между паращитовидными железами и щитовидной железой, которое было распространено в то время, когда околощитовидные железы считались остатками эмбриональной ткани щитовидной железы. В частности никто не считает возможным, чтобы после тиреоидектомии ткань околощитовидных желез может превратиться в ткань щитовидной; даже Винсен, который раньше защищал эту точку зрения, теперь отрицает возможность такой перемены в структуре и функции[3]. Большинство исследователей полагает, что тиреоидектомия заметно не влияет на гистологию околощитовидных желез. За это говорят также наблюдения при атиреозе и кретинизме у человека: при этом околощитовидные железы нормально развиты[4]. Кроме того тиреоидектомия мало влияет на содержание кальция в крови (рис. 38).

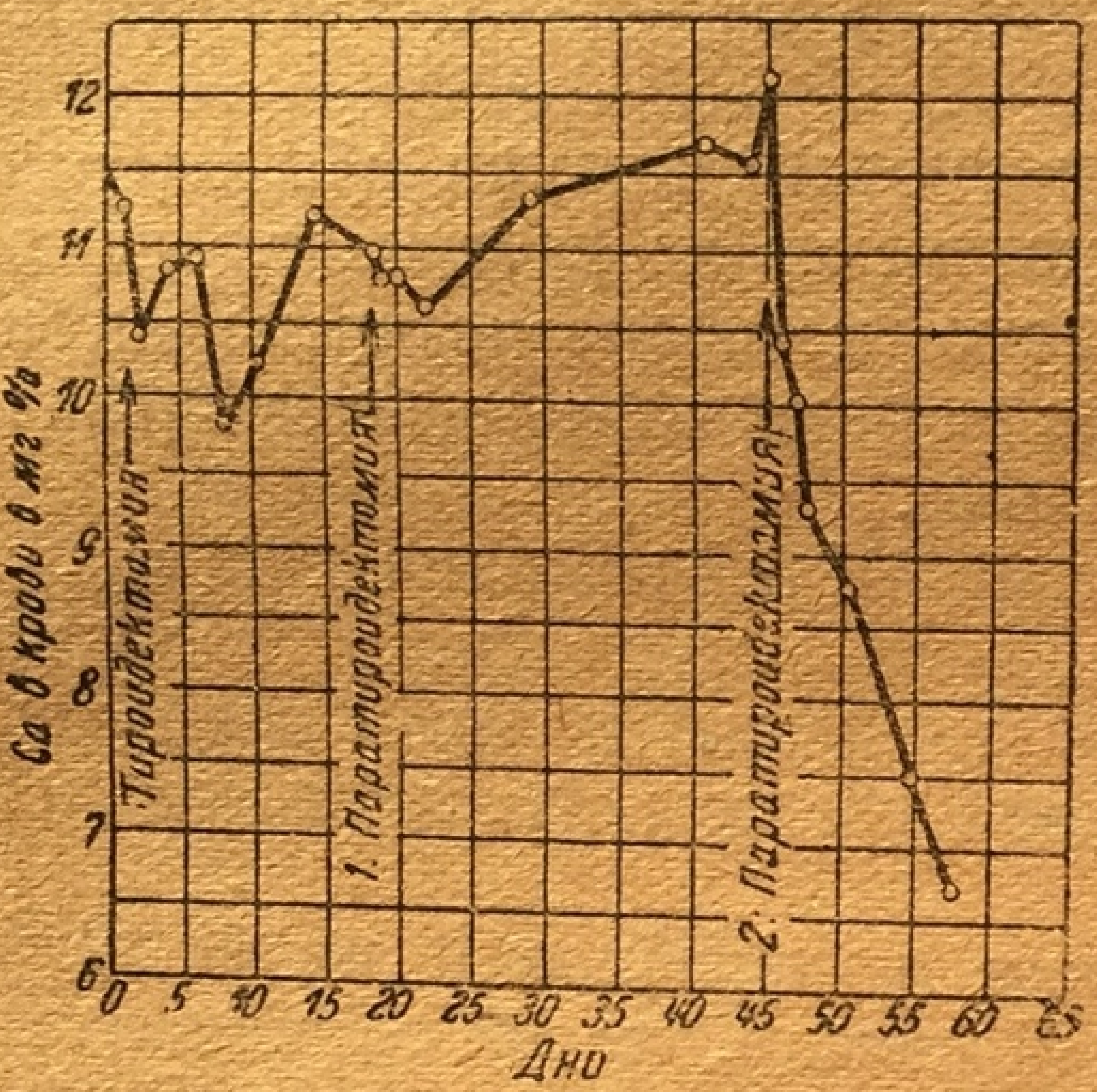


Рис. 38. Влияние тиреоидектомии и последующей паратиреоидектомии на содержание кальция в крови собаки (Шеймоль и Кенко).

Одновременное удаление щитовидной железы смягчает тетанические явления, проявляющиеся после удаления околощитовидных желез[5]. Нередко тетания вовсе не проявляется даже в тех случаях, когда не удается обнаружить акцессорную ткань околощитовидной железы. Это повидимому можно объяснить тем, что центральная нервная система при вяло протекающих окислительных процессах менее чувствительна к недостатку кальция, развивающемуся после удаления околощитовидных желез. Нет никаких точных указаний на викарирующую функцию околощитовидных желез при выпадении деятельности щитовидной железы. В то время, когда существование околощитовидных желез еще не было открыто и ничего не было известно об отличии их функций от функций щитовидной железы, часто исследовалось влияние подвоза щитовидной железы на течение тетании, которое, как мы сегодня знаем, зависит от выпадения деятельности эпителиальных желез. Нередко можно найти указания на целебное действие щитовидной железы или иодотирина при тетании[1].

---

[1] Wegelin l. c.,

[2] Wegelin, l. c.

[3] Vincent Sw. a. Arnason J. S., Endocrinol., 4, 199, 1920; подробн. у Wegelin C., Hdb. spez. path. Anat. Hist., 8, 54, 385, 1926; Herxheimer G., там же, 639, Tanberg A., J. of exper. Med., 24, 547, 1915.

[4] Wegelin l. c.

[5] См. также у Herxheimer l. c., Vincent a. Arnason.

Подвоз гормона щитовидной железы вызывает мобилизацию кальция из тканей, что может привести к повышению уровня кальция в крови; поэтому нет ничего удивительного в том, что этот подвоз действует антагонистически на явления паратиреопривной тетании. Однако это ни в коей мере не доказывает общий антагонизм этих внутрисекреторных органов.

После длительного кормления щитовидной железой у крыс может проявиться тетания; Кемерон и Кермайкл[2] считают, что эта тетания является следствием повреждения околощитовидных желез. По Койима [3] после тиреоидектомии околощитовидная ткань у крыс становится отечной.

Удаление околощитовидных желез в первое время не влияет на строение щитовидной железы[4], но оно препятствует гиперплазии щитовидной железы, обычно возникающей у крыс и кошек при мясном питании[5]. При хронической недостаточности околощитовидных желез Блюм[6] наблюдал обеднение щитовидной железы колоидом и изменения в эпителии. Койима[7] видел отек щитовидной железы.

В соответствии с вышеизложенным недостаток гормона околощитовидных желез повидимому вредит функции щитовидной железы, но пока нельзя еще сказать ничего определенного о значении этого повреждения для организма.

---

[1] См. напр. Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 43, 250, 1891; Lanz O., Dtsch. med. Wschr., 597, 1895; Hofmeister F., Dtsch. med. Wschr., 354, 1896; Baumann E. u. Goldmann E., Münch. med. Wschr., 1153, 1896; Irsai A., там же, 1249 (лит.); Enderlen E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 3, 474, 1898; Blum F., Virchows Arch., 158, 495, 1899; Studien über die Epithelkorperchen, Jena, 1925; Biedl A., Inn. Sekr., 3. Verl. I, 1916; Dragstedt L. R., Amer. J. Physiol., 72, 205, 1925; Kunde M. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 96, 45, 1931.

[2] Cameron A. T. a. Carmichael J., Trans. roy. Soc. Canada, 19, 53, 1925; 20, I, 307, 1926; 23, 169, 1929.

[3] Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., II, 339, 1917.

[4] Tanberg A., J. of exper. Med., 24, 547, 1915; Wegelin l. c., 54; Herxheimer l. c., 639.

[5] Tanberg.

[6] Blum.

[7] Kojima l. c.

## е) Кора надпочечников.

Нет единства мнения о влиянии удаления щитовидной железы на развитие коры надпочечников[1]. Пока неизвестно еще ничего определенного о последствиях отсутствия гормона щитовидной железы на функцию коры.

Переживаемость после удаления надпочечников закономерно не изменяется при отсутствии щитовидной железы.

По единогласным указаниям многих исследователей[2] кормление щитовидной железой или впрыскивание тироксина вызывает увеличение коры надпочечников, могущее превысить 40%. Дезиннервация надпочечников не препятствует этой гиперплазии. Еще неизвестно, повышается ли внутрисекреторная деятельность параллельно с гиперплазией. Подвоз щитовидной железы усиливает явления выпадения коры надпочечников.

При базедовой болезни часто обнаруживают недоразвитие ткани коры[3].

У крыс уже в течение 20 часов после иссечения надпочечников наблюдаются гистологические изменения в щитовидной железе[4]. Эпителий становится высоким, колоид окрашивается слабее.

Позже развивается гиперплазия эпителия и исчезновение колоида. После повреждения или удаления надпочечников у собак Меюрнер[5] не смог установить определенных изменений в гистологической структуре щитовидной железы. Иссечение надпочечников в равной мере понижает обмен веществ как у нормальных, так и у тиреоидектомированных кошек[6]. Подвоз вытяжки из коры надпочечников повышает обмен у части таких животных, лишенных надпочечников. Это повышение обмена не зависит от наличия щитовидной железы[7]. По Кемерону[1] кормление корой надпочечников ослабляет понижение веса, возникающее вследствие подвоза щитовидной железы.

---

[1] Hofmeister F., Beitr. klin. Chir., II, 441, 1894; Abderhalden E., Pfl. Arch., 208, 476, 1925; Goldberg S. A., Quart. J. exper. Physiol., 17, 15, 1917; Minowada M., Acta dermat., Kioto, 12, 189, 1928; Kedrowsky W. J. u. Birjukoff M. L., Endokrinol., 5, 116, 1929; Wegelin C., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 360, 460, 1929; Dietrich A. u. Siegmund H., там же, 1015; Sun T. P., J. Morph. a. Physiol., 48, 45, 1929.

[2] Herring P. T., Quart. J. exper. Physiol., II, 47, 231, 1917; 12, 115, 1920; Endocrinol., 4, 577, 1920; Hoskins E. R., J. of exper. zool., 21, 295, 1916; Cameron A. T. a. Carmichael, J. of biol. Chem., 45, 97, 1920—1921; 46, 35, 1921; Amer. J. Physiol., 58, I, 1921—1922; он же и Sedziak F. A., там же, 7.; Squier Th. L. a Grabfield P. C., Endocrinol., 6, 85, 1922; Preston M. I., Endocrinol., 12, 323, 1928; см. также Wegelin l. c., 1015 и др.

[3] Wegelin l. c., 359; Dietrich u. Siegmund a. a. O., 1015.

[4] Tsuji K., Acta Scholae med., Kioto, 5, 329, 1923.

[5] Mahorner H. R., Pros. Soc. exper. Biol. Med., 30, 770, 1933.

[6] Webster B. и сотр., там же, 28, 1021, 1931; см. также Martine D. u. Baumann F. J., J. of metabol. Res., 2, 1, 1922; Kaiwa T., Tohoku J. exper. Med., 19, 96, 440, 1932.

[7] Webster и сотр.

Подвоз коры надпочечника повидимому ускоряет развитие головастиков[2]. Если непрерывно кормить аксолотлей корой надпочечника или если пересадить им кусочек коры теплокровных, то по наблюдениям Эскина[3] у них начинается метаморфоз. При этом изменяется структура щитовидной железы; эпителий фоликулов становится кубическим; колоид, который до того был гомогенным, становится ячеистым и наконец почти совсем исчезает. Пересадка мозгового вещества надпочечника или мышц безрезультатна.

### ж) Мозговое вещество надпочечников

Тиреоидектомия не оказывает определенного влияния на мозговое вещество[4]. У тиреоидектомированных животных повидимому уменьшается выделение адреналина при отравлении инсулином[5]. Отравление окисью углерода также резко поднимает уровень сахара в крови и следовательно в такой же мере повышает выделение адреналина у тиреоидектомированных собак, как и у нормальных[6].

Многие авторы сообщают об уменьшенном влиянии адреналина на кровообращение и особенно на углеводный обмен[7]. С другой стороны, многие исследователи не отмечают этого уменьшения влияния адреналина на кровообращение и особенно на углеводный обмен[8]; поэтому нельзя считать, что чувствительность симпатической системы к адреналину резко падает при отсутствии гормона щитовидной железы. Переживающая тонкая кишка тиреоидектомированных кроликов тормозится адреналином сильнее, чем в норме[9]. У тиреоидектомированных кроликов повышение обмена после впрыскивания адреналина протекает как у нормальных животных. Только повышение потребления кислорода начинается несколько замедленно и сохраняется немного меньше времени[10]

---

[1] Cameron A. T., Quart. J. exper. Physiol., доб. 78, 1923.

[2] Dessy G., Endokrinol., 7, 432, 1930; Occhipinti G., Scritti Diol., 5, 405, 1930.

[3] Eskin J. A., Endokrinol., II, 249, 1932, Biol., 5, 405, 1930.

[4] Herring P. T., Endocrinol., 4, 577, 1920; см. также Wegelin l. c., 360; Dietrich u. Siegmund l. c., 1015; Sun.

[5] Wichels P. u. Lauber H., Klin. Wschr., 2146, 1929; см. также Britton S. W. a. Myers W. K., Amer. J. Physiol., 84, 132, 1927.

[6] Geiger E., Pfl. Arch., 202, 629, 1924.

[7] Holm K. u. Bornstein A., Biochem. Zschr., 135, 582, 1923; Schliephake E., Arch. f. exper. Path., 132, 349, 1928; Burn J. H. a. Marks H. P., J. of Physiol., 60, 131, 1925.

[8] Geiger; Bornstein A., Zschr. Neur., 128, 1, 1930; Rotschild M., J. exp. M., 88, 33, 1933.

[9] Tada S., Tohoku J. exper. Med., 14, 400, 1929.

[10] Marine D. a. Lenhart C. H., Amer. J. Physiol., 54, 248, 1920.

Впрыскивание адреналина больше не способствует понижению содержания молочной кислоты в крови, возникающему у атиреотичных или гипертиреотичных кроликов в связи с мышечной работой[1].

Кормление щитовидной железой не оказывает определенного влияния на запасы адреналина в надпочечниках. Гистологическая картина[2] говорит за уменьшение содержания и продукции адреналина при даче небольших доз щитовидной железы в течение длительного времени и за увеличение продукции адреналина при даче больших доз в течение короткого времени.

По Цунцу и Лабарру[3] даже однократное впрыскивание тироксина или тиреоглобулина может провоцировать повышенное выделение адреналина из надпочечников.

При болезни Базедова мозговое вещество надпочечника часто гиперпластично[4].

Подвоз гормона щитовидной железы не вызывает, как предполагали раньше, обязательную и немедленную сенсибилизацию к адреналину органов, иннервируемых симпатической системой[5]. Поэтому сомнительно, может ли фармакологическое доказательство наличия гормона щитовидной железы, предложенное Институтом Ашера, дать пригодные результаты. По Ашеру и Флаку[6] повышенная секреция гормона щитовидной железы усиливает действие адреналина на кровяное давление. Эйгер[7] пытался использовать чувствительность сосудов ног лягушки к адреналину как индикатор на присутствие гормона щитовидной железы: чем выше концентрация последнего в жидкости, циркулирующей в сосудах, тем по Эйгеру резче выражено сужение просвета сосудов под влиянием адреналина.

Таким образом кратковременное влияние гормона щитовидной железы не вызывает определенного повышения возбудимости органов, иннервируемых симпатической системой; после же длительного влияния чувствительность к адреналину может оказаться повышенной[8], как например в мускулатуре радужки и в кровеносных сосудах. После предварительной дачи щитовидной железы гипергликемия под влиянием адреналина часто может усилиться[1], если уже не наступило значительного понижения количества гликогена в печени гипертиреотичного животного[2]; многие исследователи указывают, что после длительного подвоза щитовидной железы наблюдается так называемая реакция Леви (расширение зрачков при впрыскивании $1^0/_{00}$ раствора адреналина в глаз[3]). Однако в опытах Фюрта и Шварца[4] реакция Леви была отрицательной несмотря на жесточайшее отравление кошек и собак продуктами щитовидной железы. Бергвалю и Кучинскому[5] удалось наблюдать повышение чувствительности к адреналину m. dilatator pupillae у кроликов, гипертиреотичных вследствие дачи тироксина по сравнению с нормальными животными, при условии, что адреналиновая реакция проверялась на животных, лишенных надпочечников. Эти опыты позволяют предположить, что повышенное содержание адреналина в крови гипертиреотичных животных может скрыть повышенную чувствительность m. dilatator pupillae к адреналину. У гипертиреотичных людей, особенно при впрыскивании адреналина внутривенно, более определенные результаты дает не реакция Леви, а так называемая реакция Гета[6] (повышенная реакция сердца и кровеносной системы на подвоз адреналина).

---

[1] Inawashiro T., Tohoku J. exper. Med., 20, 553, 1933.

[2] Tatum A. T., J. of exper. Med., 17, 636, 1913; Cramer W., Fever, heat regulation usw., 104, London, 1928.

[3] Zunz E. et La Barre J., Arch. internat. de Physiol., 35, 286, 1932.

[4] T. Herring l. c.; Wegelin l. c., 359; Dietrich u. Siegmund l. c., 1015; Cramer.

[5] T. Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 68, I, 1929; Tsukamoto R., Biochem. Zschr., 145, 116, 1924; Boe C., Biochem. Zschr., 64, 450, 1914; Zimmermann F., Biochem. Zschr., 206, 369, 1929; Tutajew G. W., Zschr. Biol., 91, 496, 1931.

[6] Asher L. u. Flack M., Zschr. Biol., 55, 83, 1911.

[7] Eiger M., Zschr. Biol., 67, 253, 1917.

[8] Chamberlain B., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 459, 1929; Blau N. F. a. McNamara H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 27, 997, 1930; Kobayasi S., по Ber. Physiol., 63, 504, 1932; Tada S., To-

Не все органы, иннервируемые симпатической системой, становятся более чувствительными к адреналину после длительного подвоза щитовидной железы. Тонкая кишка гипертиреотичных кроликов отчасти реагирует на адреналин так же или даже слабее, чем в норме[7].

Впрыскивание адреналина уменьшает количество митозов в клетках эпителия щитовидной железы[8]. Оно не повышает

---

hoku J. exper. Med., 15, 136, 1930; Lütolf W., Zschr. Biol., 90, 334, 1930; Lewis J. K. a. McEachern D., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 504, 1931; с другой стороны Muculicich F. G., Arch. f. exper. Path., 162, 484, 1931.

[1] Burn u. Marks, Althausen T. L. u. Thoenes E., Arch. int. Med., 50, 46, 1932.

[2] См. также Silver S. u. Mislowitzer E., Zschr. exper. Med., 78, 733, 1931; Abbott J. a. Buskirk F. W. van, Amer. J. med. Sci., 182, 610, 1931; Rothschild.

[3] Eppinger H. и сотр., Zschr. klin. Med., 66, 1, 1908; он же u. Hess L., там же, 67, 345, 1909; см. также Kostlivy S., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 21, 671, 1915.

[4] Fürth O. u. Schwarz K., Wien. klin. Wschr., 241, 1908; Pfl. Arch., 124, 113, 1908.

[5] Bergwall A. u. Kuschinsky G., Arch. f. exper. Path., 162, 169, 1931.

[6] Goetsch E., State N. Y., J. Med., 18, 259, 1918; Endocrinol., 4, 389, 1920; Csepai K. и сотр., Dtsch. med. Wschr., 379; 1923, с другой стороны, напр. Hinton J. W., Amer. J. med. Sci., 180, 681, 1930.

[7] Tada, Kobayashi.

[8] Nicholson F. M., J. of exper. Med., 39, 63, 1924.

содержания тиреоглобулина в венозной крови щитовидной железы, измеренное при помощи преципитиновой реакции[1]. Койима указывает, что в пузырьках увеличивается накопление секрета[2]. Эти скудные данные не позволяют судить, как адреналин влияет на функцию щитовидной железы. Повышение обмена веществ под влиянием адреналина не идет по пути повышения количества гормона щитовидной железы. Возможно, что наблюдаемое иногда у головастиков ускорение метаморфоза под влиянием адреналина является следствием повышения секреции щитовидной железы, но по Рореру[3] адреналин пока еще не объясненным образом способствует ускорению метаморфоза головастиков под влиянием дачи щитовидной железы.

### з) Инсулярный аппарат поджелудочной железы (см. стр. 422).

### и) Thymus (см. стр. 451)

### к) Эпифиз (см. стр. 464)

---

[1] Hektoen L. и сотр., Amer. J. Physiol., 81, 661, 1927.
[2] Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., II, 339, 1917.
[3] Gessner W., Zschr. Biol., 86, 67, 1927; Rohrer y Gessner.

## ГЛАВА ВТОРАЯ

# ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

## I. ИСТОРИЯ[1]

Околощитовидные железы неоднократно описывались еще до 1880 г. В этом году Зайдштрем[2] опубликовал монографию, в которой glandulae parathyreoideae описывались как остатки эмбриональной ткани щитовидной железы. Физиологи не обращали внимания на эти железы, но Глей[3] в 1891 г. открыл их физиологическое значение: «Типичные тетанические судороги, появляющиеся у всеядных после тиреоидектомии, наступают у кроликов только в тех случаях, когда одновременно с долями щитовидной железы у них удалялись и совершенно изолированные околощитовидные железы». Вначале Глей также присоединился к воззрению, что паращитовидные железы представляют собой эмбриональнные остатки ткани щитовидной железы.

Основываясь на эмбриологических исследованиях, Кон[4] установил, что образования, названные Маурером[5] «эпителиальными тельцами», должны быть генетически отделены от щитовидной железы; он подчеркнул, что гистологическая структура эпителиальных телец не идентична со структурой щитовидной железы

В 1896 г. Васаль и Дженерали[6] показали, что и физиологическая функция околощитовидных желез совершенно различна от функции щитовидной железы. Только потеря первых определяет возникновение тетании. Этим был разрешен вопрос, для выяснения которого было затрачено невероятно много труда.

---

[1] Подробн. см. у Biedl A., Inn. Sekr., I, 83, 1916; Herxheimer G., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 548, 1926.

[2] Sandström I., Upsala läkare forenings forhandl., 15, 441, 1880.

[3] Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 43, 841, 843, 1891.

[4] Kohn A., Arch. mikrosk. Anat., 44, 366, 1894; 48, 398, 1896.

[5] Maurer Fr., Gegenbaurs Jb., 67, I., 1931.

[6] Vassale G. e. Generali F., Arch. ital. de Biol., Pisa, 25, 459, 1896; 26, 61, 1896; 30, 49, 1898; 33, 154, 1900; 43, 177, 1905.

## II. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ[1]

Ткань эпителиальных телец отсутствует у беспозвоночных и низших позвоночных[2]; из рыб она возможно встречается (у Selachieru), но не у костистых рыб; с другой стороны, паратиреоидная ткань имеется у всех теплокровных, у рептилий и у всех амфибий за исключением аблиостом и нектур.

Зачатки околощитовидных желез появляются у уродел только после метаморфоза, у анур же их можно обнаружить уже в личиночной стадии. У млекопитающих паратиреоидная ткань появляется уже в ранней стадии эмбрионального развития.

Эпителиальные тельца возникают совершенно отдельно от щитовидной железы, а именно из эпителия глоточных пазух и в частности у большинства животных из утолщения эпителия 3- и 4-глоточных пазух.

У лягушки (Rana catesbiana[3]) 4 околощитовидные железы лежат в предсердечной области по обе стороны от средней линии ближе к хвостовой части, считая от брюшного жаберного остатка, примыкая к vena jugularis externa.

У млекопитающих зачатки лежат в черепной части глоточных пазух; из близлежащего каудального отрезка развиваются клетки, образующие ткань зобной железы.

Околощитовидная железа III образуется из третьей глоточной пазухи и спускается в хвостовом направлении, причем путь ее передвижения перекрещивается с путем околощитовидной железы IV, происходящей из четвертой глоточной пазухи. У взрослых млекопитающих число и положение околощитовидных желез исключительно изменчивы.

У людей обе верхние околощитовидные железы IV обычно лежат дорзально от a. thyreoidea int. в непосредственной близости от nervus recurrens позади щитовидной железы, на высоте хрящевого кольца, от которой они отделены плотным слоем соединительной ткани. Обе нижние околощитовидные железы III рыхло связаны с капсулой щитовидной железы на высоте места вхождения в нее a. tyreoidea inferior[4].

У большинства видов млекопитающих отношения паращитовидных и щитовидной желез более тесные: паращитовидные железы IV лежат внутри щитовидной железы и отделяются от ее ткани лишь тонким соединительнотканным слоем. Как правило это положение желез можно обнаружить у кошек, собак, лошадей, баранов, быков, кроликов и обезьян. У кроликов околощитовидные железы III обычно лежат отдельно от щитовидной на сонной артерии; у кошек их часто можно обнаружить на дорзальной поверхности щитовидной железы.

---

[1] Подробн. у Biedl A., Inn. Sekr., 3, Aufl. I, 57, 1916; Sharpey-Schafer E., Endocrine Organs, 1, 66, 1924; Herxheimer G., Hadb. spez. path. Anat. Hist., S. 551, 1926; Fischer-Wasels B. u. Berberich, J. Hdb. inn. Sekr., I, 432, 1928.

[2] Romeis B., Zschr. Anat., 80, 547, 1926; Uhlenhuth E., J. gen. Physiol., I, 23, 1918.

[3] Waggener R. A., J. of exper. Zool., 57, 13, 1930.

[4] См. также de Quervain F. et Curtis G. M., Beitr. klin. Chir., 150, 437, 1930; Millzner R., J. Anat. Rec., 48, 399, 1931.

У жвачных они очень часто находятся на месте разделения сонных артерий около верхушки зобной железы.

У некоторых млекопитающих, как например у свиней, крыс и мышей, околощитовидные железы IV не развиваются; таким образом эти животные обычно обладают лишь двумя железами, часто расположенными внутри щитовидной железы (рис. 50). У птиц также преимущественно развивается лишь 2 эпителиальных тельца.

Очень часто, даже почти как правило, у людей и млекопитающих наряду с истинными околощитовидными железами находят скопления акцессорной железистой ткани[1].

Эта ткань отчасти лежит вблизи настоящих желез и внутри щитовидной железы, отчасти же находится внутри зобной железы в виде многочисленных скоплений клеток[2]. У морских свинок зачаток околощитовидной железы IV как правило тесно связан с зачатком зобной железы IV[3].

Вследствие описанных анатомических взаимоотношений несомненно лишь в виде исключения удается оперативным путем удалить всю ткань околощитовидных желез из организма млекопитающих.

Все 4 паращитовидные железы человека вместе весят около 0,13 г.[4] Цвет железы серый или светлокоричневый. У человека их кровоснабжение обычно идет через art. thyreoidea[5]. Многочисленные капиляры оплетают скопления эпителиальных клеток. Снабжение лимфатическими сосудами также очень обильно. В эпителиальные клетки проникают симпатические волокна.

В молодости эпителиальные клетки околощитовидной железы образуют компактную ткань. Позже начинается расчленение на тяжи и доли.

Клетки паренхимы обладают способностью образовывать колоид, накапливающийся между пузырьками организующихся клеток. В основном различают два вида клеток:

---

[1] См. при сем также Shapiro Sh. a. Jaffe H. L., Endocrinol. 7, 720, 1923; Wellbrock W. L. A., J. amer. med. Assoc., 92, 1821, 1929; Millzner.

[2] См. напр. Haberfeld H. u. Schilder P., Mitt. Crenzgeb. Med. u. Chir., 20, 727, 1909; Goormaghtigh N. et Heymans C., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 474, 1931.

[3] Winiwarter H. de, C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 118, 1930.

[4] Rössle R. u. Roulet F., Mass u. Zahl in der Pathologie, 72, Berlin, 1932.

[5] Halsted W. S. a. Evans H. M., Ann. Surg., 46, 489, 1907; De Quervain et Curtis, Millzner, Dieulafé. B., Bull. Assoc. Anatomist., 27, 233, 1932.

**1. Основные клетки.** Они многообразны и обладают большим ядром; протоплазма их окрашивается слабо или вовсе не воспринимает краску; они совершенно бесцветны и прозрачны. Некоторые основные клетки отличаются мелкозернистой структурой.

**2. Оксифильные клетки.** Они менее многочисленны, больше размером и наполнены грубозернистой протоплазмой; резко окрашиваются эозином. В молодости они отсутствуют.

Еще неизвестно, какие из этих клеток или переходные формы между ними следует рассматривать как место образования гормона.

Колоид несомненно не идентичен с колоидом щитовидной железы; он очень беден иодом. Еще неизвестно, содержит ли он активный гормон.

В эпителиальных клетках, особенно в более поздние годы, обнаруживаются жировые и липоидные капли. Часто в эпителий вкрапливаются жировые клетки. Эпителиальные и особенно основные клетки содержат много колоида. Неизвестно, имеет ли содержание жира липоидов и гликогена значение для образования колоида.

После частичного удаления ткани околощитовидных желез или после удаления щитовидной железы, внутри которой имеется ткань паращитовидных желез, закономерно наступает компенсаторное увеличение оставшейся паратиреоидной ткани[1].

Некоторое время предполагали, что существует возможность перехода после тиреоидектомии ткани околощитовидных желез в ткань щитовидной железы. Это воззрение совершенно оставлено. После тиреоидектомии совершенно не изменяется не только качество ткани околощитовидных желез, но не отмечается и количественного ее увеличения.

При атиреозе человека околощитовидные железы в подавляющем числе случаев развиты совершенно нормально.

Пересаженные околощитовидные железы[2] могут прижиться, причем устраняются явления выпадения. Наилучший прогноз относится к случаям пересадки желез от того же индивидуума. Аутогенная ткань как обычно приживает лучше, чем гетерогенная.

---

[1] Лит. у Herxheimer и указ., 577; Cimoroni A., Arch. ital. de Biol., Pisa, 49, 144, 1908; Tanberg A., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 27, 575, 1914.

[2] Cristiani H., C. r. Acad. Sci., Paris, 115, 390, 1892; C. r. Soc. Biol. Paris, 57, 754, 1905; Halsted W. S., Amer. J. med. Sci., 134, 1, 1907; J. of exper. Med., 175, 1909; Pfeiffer H. u. Mayer O., Wien. klin. Wschr., 699, 1907; Pool E. H., Ann. Surg., 46, 507, 1907; там же, 24, 169, 1911; Cimoroni A., Arch. ital. de Biol., Pisa, 49, 144, 1908; Danielsen W., Bruns' Beitr., 66, 85, 1910; он же et Landois, Med. Klin., 735 u. 776, 1910; см. также Swingle W. W. u. Nicholas J. S., Anat. Rec., 27, 221, 1926; Jung F. T., Amer. J. Physiol., 82, 22, 1927; Zwerg H. G., Dtsch. Zschr. Chir., 218, 289, 1929; Hanke H., Arch. klin. Chir., 170, 738, 1932.

## III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗАХ[1]

Связь между околощитовидными железами и некоторыми клиническими симптомокомплексами смогла быть установлена с уверенностью только на основании физиологических данных о значении этих желез для теплокровных.

А. В то время, когда вследствие незнакомства с функцией околощитовидных желез операция иссечения зоба производилась «радикально» (т. е. вместе с щитовидной железой удалялись и паращитовидные железы), в редких случаях наблюдались своеобразные судорожные состояния, на которые впервые обратил внимание Вейс[2] из клиники Бильрота. Судороги отчасти протекали хронически при клинической картине нижеописанной тетании, отчасти же остро и вызывали через несколько дней смерть.

Опыты над животными и часто наблюдаемый целебный эфект от пересадки околощитовидных желез позволяют с уверенностью утверждать, что тетанические явления после иссечения зоба зависят от более или менее полного удаления ткани околощитовидных желез.

Б. Картина тетании была впервые описана в 1830 г. После того как Труссо еще в 1851 г. отметил, что перевязка плеча вызывает тетанические судороги мышц верхней конечности, Эрб в 1874 г. указал, что при тетании всегда имеется налицо повышенная возбудимость нервов гальваническим током. В 1909 г. Хвостек описал феномен повышенной возбудимости двигательных лицевых нервов при механическом раздражении.

Повышенная возбудимость нервных волокон является симптомом, определяющим тетанию. Наряду с двигательными волокнами ненормально возбудимы и чувствительные. При дремлющей тетании часто можно обнаружить только этот симптом. При явной тетании в виде приступов появляются двусторонние нарушения в сократимости поперечнополосатой мускулатуры, которые могут принять разнообразные формы.

Чаще всего наблюдаются тетанические сокращения мышц у детей обычно в виде карпопедального спазма, но в процесс могут быть вовлечены и мышцы век, лица, жевательные мышцы, глазные мышцы и др. Припадки обычно кратковременны; однако иногда они продолжаются сутками. В тяжелых случаях начинаются тонические судороги всей мускулатуры скелета, в которые вовлекаются мышцы грудной клетки и диафрагмы, вследствие чего может наступить смерть от удушья. У детей смерть нередко вызывается ларингоспазмом. Спастические сокращения отмечаются и в глазной мускулатуре, особенно в жомах привратника, прямой кишки и мочевого пузыря.

---

[1] Falta W., Hdb. inn. Med., 2, 1104, 1927; Perutz G., Hdb. inn. Sekr., 3, 959, 1928; Freudenber E., Rachitis u. Tetanie Handb. Kinderheilk., 1, 727, Berlin, 1931.

[2] Weiss N., Volkmanns, Samml. klin. Vortr., 7., Ser. 169, 1696, 1880; med. Wschr., Wien, 683, 1883.

При хронической тетании часто наблюдаются трофические расстройства волос, зубов и ногтей.

Тетания преимущественно наблюдается у детей, очень часто в связи с рахитом. У взрослых она отчасти проявляется (чаще весной) в виде эпидемических вспышек среди некоторых профессий (портные, пекаря), отчасти же у женщин во время беременности или кормления.

Обмен органических веществ во время тетании почти не нарушается, но зато в очень многих случаях было установлено обеднение крови и некоторых тканей неорганическими солями кальция. С другой стороны, содержание в крови неорганических соединений фосфора обычно повышено.

При тетании детей часто (но не всегда) обнаруживаются изменения в околощитовидных железах[1], которые могут быть истолкованы только как гипофункция. Особенно часто отмечаются кровоизлияния на периферии желез.

При тетании во время беременности также часто, но не всегда обнаруживают дегенеративные изменения или кровоизлияния в околощитовидных железах.

В. При ostitis fibrosa, а также при анкилозирующем полиартрите во многих случаях находили резкую гиперплазию ткани эпителиальных телец[2]. По поводу одного такого случая ostitis fibrosa Шлангенгауфер вначале предположил, что это заболевание является следствием гиперфункции эпителиальных телец, и предложил в терапевтических целях оперативно удалить опухоль околощитовидных желез. Эта операция впервые была с успехом проведена Мандлем[3] в 1925 г. Между тем экстирпация аденомы околощитовидных желез дала излечение в различных случаях заболевания ostitis fibrosa. Мягкость костей и пониженная возбудимость нервной системы исчезли. Устраняется также повышенное содержание кальция в крови, которое часто встречается при фиброзном остите и анкилозирующем полиартрите. Экспериментальные исследования дали особенно веские подтверждения этого воззрения на генез упомянутых заболеваний. Как будет описано ниже, подвозом гормона околощитовидных желез удалось вызвать у животных изменение в костях, соответствующее фиброзному оститу.

---

[1] Fischer-Wasels B. u. Berberich J.. Hdb. inn. Sekr., 1, 432, 1928; Herxheimer G., Hdb. spez. path. Anat. Hist., 8, 597, 1926.

[2] Schlagenhaufer F., Wien. klin. Wschr., 1362, 1915; Hoffheinz, Virch. Arch., 256, 705, 1925; см. также Oppel W. A., Endokrinol. 6, 11, 1930; Wilder R. M., Endocrinol., 13, 231, 1929; Barr D. P. a. Bulger, H. A., Amer. J. med. Sci., 179, 449, 1930; Paul F., Beitr. Pathol. Anat., 87, 503, 1931 (литер).—Дальн. литер. в Endokrinol., 11, 55, 1932; Thomson, D. L. u. Collip J. B., Physiol., Rev., 12, 309, 325, 1932.

[3] Mandl F., Arch. klin. Chir., 143, 1, 245, 1926 u. Zbl. Chir., 53, 264, 1926; 56, 1739, 1929; см. также Gold E., Wien. klin. Wschr, 1734, 1927; он же, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 41, 63, 1928—1930; Bulger H. A. и сотр., J. clin. Invest, 9, 143, 1930 (литер.) и др.

В последнее время мраморная болезнь костей также рассматривается как особый вид гиперпаратиреоидизма[1].

Г. При рахите, старческом остеопорозе и остеомаляции часто встречается незначительная гиперплазия околощитовидных желез; гистологическая картина не позволяет судить, каким функциональным изменениям они соответствуют.

Теории, согласно которым нарушение функций околощитовидных желез повинны в myotonia congenita Томсона или в дрожательном параличе Паркинсона, не выдерживают критики.

## IV. ТЕОРИИ, ИЗЛАГАЮЩИЕ ФУНКЦИИ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Симптомы, наблюдаемые у людей и животных после полного удаления щитовидной железы (т. е. после одновременного удаления паращитовидных желез), напоминают симптомы отравления судорожными ядами. Поэтому неоднократно высказывались предположения, что функция ткани, ответственной за возникновение судорог, заключается в обезвреживании вызывающего их яда. Эта теория особенно поддерживалась Вассалем и Дженерали, Блюмом и Горслеем. Яд, вызывающий тетанию, в первую очередь пытались обнаружить среди продуктов расщепления белка, так как было установлено, что тетанические явления у паратиреоидектомированных животных зависят от количества потребленных белков.

### а) Гуанидин

Первые указания на то, что гуанидин может быть ядом, вызывающим тетанию, можно найти у Фюнера[2], который в дополнение к старым опытам исследовал влияние гуанидина на поперечнополосатую мускулатуру. Несколько лет спустя Кох[3] сообщил, что моча тиреоидектомированных и паратиреоидектомированных собак наряду с другими основаниями (холин, нейрин, гистамин) содержит большое количество гуанидина и метилгуанидина.

Основываясь на воззрениях Пекельгаринга о значении креатинина для мышечного тонуса, Петон и его сотрудники[4] поставили опыты для выяснения вопроса, является ли гуанидин тем ядом, который ответственен за болезненные явления у животных, лишенных паращитовидных желез.

---

[1] Péhu M. и сотр., Presse méd., 39, 999, 1931; см. также Seye H., J. amer. med. Assoc., 99, 108, 1932; Endocrinol., 16, 547, 1932.

[2] Fühner H., Arch. f. exper. Path., 58, 1, 1908.

[3] Koch W. F., J. of biol. Chem., 12, 312, 1912; 15, 43, 1913.

[4] Paton D. N. a. Findlay L., Quart. J. exper. Physiol., 10, 203, 243, 315, 377, 1917; они же и. Watson A., там же, 233; Burns D. a. Sharpe J. S., там же, 345.

В моче и крови плотоядных, больных тетанией после тирео- и паратиреоидектомии они обнаружили больше гуанидина, чем в норме[1]. По Гендерсону[2] содержание гуанидина в мышцах тетанических собак понижено.

Некоторые повторные исследования подтвердили, что выделение гуанидина и метилгуанидина в мочу и содержание их в крови повышается после выключения эпителиальных телец[3]. По Эллису[4] мозг также обогащается этими основаниями.

Однако другие исследователи, основываясь на анализе мочи, крови или тканей, не смогли подтвердить теорию гуанидинового отравления. Гринвальд[5] не нашел гуанидина в моче собак, больных тетанией после паратиреоидектомии; он указывает на дефекты аналитических методов в более старых работах.

Важнейшие данные против гуанидиновой теории приводят Райда и Зигман[6], Майор и его сотрудники[7], а в последнее время Брайан и Майкот[8]. При помощи точных химических методов они исследовали кровь собак, лишенных околощитовидных желез, и не обнаружили повышенного содержания гуанидина.

Таким образом химические анализы не доказали наличия отравления гуанидином при тетании вследствие паратиреоидектомии.

Несомненно симптомы отравления гуанидином очень схожи с симптомами после паратиреоидектомии[9]. Тип судорог очень похож, нервная возбудимость повидимому повышается, влияние на белковый обмен почти то же самое.

Однако при точном изучении симптомов, при которых протекают судороги, можно установить некоторые различия[10].

---

[1] Burns a. Sharpe, Paton D. N. a. Sharpe J. S., Quart.
J. exper. Physiol., 16, 57, 1926.

[2] Henderson P. S., J. of Physiol., 52, I, 1918.

[3] Frank E. u. Kühnau J., Klin. Wschr., 1170, 1925; Kühnau
J., Arch. f. exper. Path., 115, 75, 1926; Ogawa S., Jap. J. med. Sci.,
Trans. Pharmacol., I, 1, 1926.

[4] Ellis M. M., Biochem. J., 22, 930, 1928.

[5] Greenwald J., J. of biol. Chem., 59, 329, 1924.

[6] Raida H. u. Siegmann H., Zschr. exper. Med., 41, 358, 1924.

[7] Major C. J., и сотр., Bull. Hopkins. Hosp., 40, 287, 1927; Proc.
Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 712, 1927.

[8] Bryan W. R. et. Minot A. S, там же, 30, 595, 1933.

[9] Gerkens E. et Baumann E., Pfl. Arch., 12, 205, 1876; Put-
zeys F. a. Swaen A. N., там же, 597; Paton D. N. a. Find-
lay L., Quart. J. exper. Physiol., 10, 315, 1917; Burns D., там же,
361; он же a. A. Mc L. Watson, J. of Physiol., 52, 88, 1918; Frank
E., и сотр., Zschr. Med., 24, 341, 1921; Nelken L., там же, 32, 348, 1923;
Ogawa.

[10] Swingle W. W. a. Nicholas J. C., Amer. J. Physiol., 69,
455, 1924; Fuchs A., Arch. f. exper. Path., 97, 79, 1923; Drag-
stedt L. E. и сотр., Amer. J. Physiol., 65, 368, 1923.

Хронаксия нервов повидимому увеличивается лишь при паратиреопривной тетании, а не при гуанидиновой[1]; однако результаты хронаксиметрических исследований не единогласны[2]. На вскрытии паратиреопривных животных не находят картину, типичную для гуанидинового отравления (энцефало-менинго-менингит[3]), а с другой стороны, после гаунидина отсутствует гиперемия внутренностей, характерная для недостаточности эпителиальных телец[4]. Воздействие на остаточный азот и содержание мочевины[5] в крови также различно.

Если бы недостаточность околощитовидных желез была идентична с отравлением гуанидином, последнее должно было бы сопровождаться резким падением уровня кальция в крови.

Между тем анализы крови животных не смогли подтвердить теорию гуанидинового отравления.

Нелкен[6] не только не нашел уменьшения кальция, а, наоборот, в большом числе случаев установил значительное повышение уровня кальция и неорганического фосфора в крови. Другие авторы[7] также не обнаружили у собак, отравленных гуанидином, падения уровня кальция крови, типичного для паратиреопривной тетании. Поэтому следует усомниться в правильности старых данных Ветенабе[8], согласно которым после гуанидинового отравления наблюдается незначительное снижение уровня кальция в крови.

У животных, лишенных околощитовидных желез, можно доказать уменьшение концентрации ионов Са в сыворотке, воздействуя ею на изолированное сердце лягушки. Сыворотка животных, отравленных гуанидином, влияет на изолированное сердце лягушки не так, как сыворотка паратиреопривных животных[9].

Гуанидиновое отравление мало влияет на костеобразование; длительный подвоз почти смертельных доз гуанидина лишь незначительно задерживает окостенение костей растущих крыс[10].

Судороги после выпадения функции околощитовидных желез легко устраняются подвозом соединений кальция. Соли кальция, правда, действуют при гуанидиновом отравлении антагонистически по отношению к подергиваниям мышц холоднокровных[1], но они неполно или вовсе не устраняют судорог у теплокровных[2].

---

[1] Buchanan D. N. a. Graven H. S. D., J. of Physiol., 62, 115, 1926.

[2] См. Woodbury R. A., Amer. J. Physiol., 93, 699, 1930; Parhon C. I. u. Kreindler A., Endokrinol. II, 22, 1932.

[3] Fuchs.

[4] Elkourie L. A. a. Larson E., Amer. J. Physiol., 87, 124, 1929.

[5] Collip J. B. a. Clark E. P., J. of biol. Chem., 67, 679; 1925; Tashiro K., Tohoku J. exper. Med., 7, 268, 1926.

[6] Nelken L., Zschr. Med., 32, 348, 1923.

[7] Ogawa S., Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol., I, 1, 1926; Dragstedt L. R. u. Sudan A. C., Amer. J. Physiol., 77, 321, 1926.

[8] Watanabe C. K., J. of biol. Chem., 364, 531, 1918.

[9] Bayer G., Zschr. exper. Med., 27, 119, 1922; Trendelenburg F., Неопубликованные опыты.

[10] Burns C. M., Biochemic. J., 23, 840, 1929.

Так как отравление гуанидином не вызывает изменений обмена кальция, характерных для недостаточности паращитовидных желез, и вследствие этого подвоз кальция не влияет на это отравление сущность паратиреопривной тетании не может состоять в гуанидиновом отравлении. Необходимы еще дополнительные химические исследования для того, чтобы установить, имеется ли вообще при тетании увеличение количества гуанидиновых соединений.

Против гуанидиновой теории говорит также тот факт, что подвоз активных препаратов околощитовидных желез не влияет на гуанидиновое отравление[3].

### б) Обмен кальция

При анализах тканей людей и животных, больных тетанией, а с другой стороны, при попытках лечения паратиреопривной тетании солями было обращено внимание на отношение околощитовидных желез к кальциевому обмену.

Основываясь на работах Саббатини, который в 1909 г. установил, что возбудимость двигательных центров обратно пропорциональна содержанию в них кальция, Черни предположил, что при тетании мозг обедневает кальцием.

Часть анализов[4], произведенных в связи с этим, подтвердила гипотезу Черни: при тетании у детей и собак резко падает содержание кальция в мозгу, мышцах и крови. Почти одновременно и независимо друг от друга в 1907—1908 гг. Парон и Уречиа[5], а также Мэк Коллум и Фегтлин[6] открыли, что тетанические явления у паратиреоидектомированных собак исчезают немедленно после впрыскивания растворов кальция. В связи с этим они исследовали уровень кальция в крови тетанической собаки и нашли, что он резко понижен: вместо 13,3 мг% в норме лишь 5,4 мг% в среднем у больных животных.

---

[1] Führer.

[2] Fuchs, Ogawa; см. также Burns a. Watson, Watanabe C. K., J. of biol. Chem, 34, 73, 1918; Palladin A. u. Griliches L., Biochem. Zschr., 146, 458, 1924.

[3] Collip, Herxheimer G., Klin. Wschr., 2268, 1927, Süssmann H., Zschr. exper. Med., 56, 817, 1927.

[4] См. у Quest R., J. Kinderheilk., 61, 10, 1905; Cohn M., Dtsch. med. Wschr., 1987, 1907; Aschenheim E., Mschr. Kinderheilk., 9, 366, 1910; Pexa, V., Arch. Kinderheilk., 54, 1, 1910; Neurath, R., Zschr. Kinderheilk. 1, 3, 1911.

[5] Parhon C. I. u. Urechia C. J., Neur. Zbl., 26, 1099, 1907.

[6] MacCallum W. G. a. Voegtlin C., J. of exper. Med., 11 118, 1908.

Между тем исключительно большое количество анализов доказало, что при тетании, наступающей после паратиреоидектомии, всегда наблюдается резкое понижение уровня кальция в крови; возмещение этого дефицита подвозом кальция ликвидирует все формы проявления тетании. Несомненно существо тетании после выпадения функции паращитовидных желез заключается в нарушении обмена кальция, ведущего к понижению уровня кальция крови.

Нет еще полной ясности по вопросу о причинах, ведущих к нарушению кальциевого обмена после паратиреоидектомии. Старые теории исходили из предположения, что в ткани околощитовидных желез уничтожается гипотетический яд, вызывающий явления паратиреопривной тетании. Таким образом был брошен правильный путь, указанный Шифом[1] еще в 1884 г. Он указывал, что в кровь возможно поступает вещество, могущее предохранить от тетании. Можно предположить, говорил он, что эти железы (предполагая щитовидные железы, так как он не был знаком с значением околощитовидных желез) продуцируют вещество, играющее внутри кровеносного русла роль необходимой связи при питании центров (имея при этом в виду нервные центры, участвующие в возникновении тетанических судорог). Вслед за Шифом к внутрисекреторной теории присоединились Глей[2] в 1891 г. и Вассаль в 1890 г., однако доказательство ее правильности было получено еще очень не скоро — лишь 40 лет спустя после высказываний Шифа.

### в) Кишечные расстройства

Спадолини[3] верит в причинную связь между воспалением и повреждением слизистой кишечника, следующей за паратиреоидектомией и тетаническими явлениями. Он предполагает, что сквозь поврежденную слизистую могут проникать яды, бактерии и бактериальные токсины, которые вызывают вторичное обеднение крови кальцием. Понижение уровня кальция способствует тетаногенному свойству ядов, однако оно не является единственной причиной тетании.

Билли[4] удалось сохранить в течение 14 дней жизнь собак, у которых был удален кишечник от двенадцатиперстной до прямой кишки. После экстирпации у них эпителиальных телец наступала тетания. На основании этого опыта он заключает, что яды, всасываемые через кишечник, не имеют заметного значения для возникновения паратиреопривной тетании.

---

[1] Schiff M., Arch. f. exper. Path., 18, 25,1884.

[2] См. Gley E., Endokrinol., 5, 73, 1929.

[3] Spadolini I., Arch. di Fisiol., 24, 105, 1926; 25, 566, 1927; Riv. Clin. pediatr., 7, 1929.

[4] Billi A., Arch. di Fisiol., 32, 149, 1933.

Против теории Спадолини говорит также тот факт, что у паратиреопривных крыс, больных хронической тетанией, не всегда наблюдаются кишечные явления.

## V. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГОРМОНА ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ; ХИМИЯ ГОРМОНА

Старые попытки, как например опыты Вассаля[1] и Беркелея и Биба[2], устранить парентеральным подвозом вытяжек из околощитовидных желез явления выпадения, наблюдаемые после паратиреоидектомии, не дали окончательного доказательства наличия гормона околощитовидных желез. Удалось только установить ослабление тетанических явлений; но, как ниже будет сказано, этого можно достигнуть многими методами лечения.

Вассаль изготовлял вытяжки из околощитовидных желез быков при помощи способа, о котором не известно никаких подробностей. Поскольку они оказались активными при выпадении функции околощитовидных желез у собак не только при подкожном введении, но и при подвозе внутрь мало вероятно, чтобы эти вытяжки содержали активный гормон. То же можно сказать об экстракте, изготовленном Беркелеем и Бибом, который представлял собой раствор нуклеопротеидов околощитовидной железы, так как Биб указывает, что активное вещество не разрушается пепсином и трипсином.

Только после того, как было открыто существо явлений выпадения паращитовидных желез, и после того как посчастливилось изготовить экстракты поджелудочной железы, действующие антидиабетически, в 1924 и 1925 гг. удалось также получить безукоризненные вытяжки из паращитовидных желез. Для того чтобы получить активные экстракты, необходимо предпринять кислотный гидролиз ткани околощитовидной железы; это независимо друг от друга открыли Берман, Генсон и Коллип. Берман[3] экстрагировал сухие околощитовидные железы подкисленным этиловым алкоголем (85% алкоголь смешивался с 5 объемными процентами серной кислоты) в течение 48 часов при непрерывном взбалтывании. Фильтрат нейтрализировался натронной щелочью, снова фильтровался и выпаривался в вакууме. Эти вытяжки повышали у нормальных и паратиреопривных собак уровень кальция в крови и устраняли явления тетании.

Генсон[4] также получил активные экстракты при помощи кислотного гидролиза. К 30 г измельченных околощитовидных желез добавлялось 500 см$^3$ n/$_{10}$ раствора соляной кислоты. После 2-часового вываривания раствор охлаждался и удалялся жир. Вытяжки повышали уровень кальция в крови паратиреопривных собак.

---

[1] Vassale G., Arch. ital. de Biol., Pisa, 43, 177, 1905; дальн. литер. у Collip J. B., Medicine, 5, I, 1926 и у Thomson D. L., u. Collip J. B., Physiologie. Rev., 12, 309, 1932.

[2] Berkeley M. N. u. Beebe, S. P J. med. Res., 20, 149, 1909.— Beebe S. P., J. of biol. Chem., 3, XXXI, 1907; см. также Mac Callum W. G. a. Voegtlinc., J. of exper. Med., 11, 118, 1908.

[3] Berman L., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 21, 485, 1924; Amer. J. Physiol., 75, 358, 1925.

[4] Hanson A. M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 560, 1925.

Фишер и Ларсон[1] экстрагировали растертые околощитовидные железы нормальной соляной кислотой (по 100 см$^3$ на 30 г), нагревая раствор до 70° на 5 минут. По удалении жира—нейтрализация натронной щелочи и добавление соляной кислоты до образования максимального осадка. Осадок снова растворялся при щелочной реакции в воде и повторно осаждался кислотой. Таким образом удалось получить раствор, весьма сильно влияющий на уровень кальция крови и тетанию у паратиреопривных животных.

Гйорт и его сотрудники[2] также получили активные экстракты экстрагированием солянокислым алкоголем (0,5% в 65% алкоголе) и осаждением недействующих белковых тел добавлением щелочи и последующим приливанием 5-кратного объема алкоголя.

Коллип[3] опубликовал свой метод получения активных экстрактов еще до последних исследователей: исходным материалом являются замороженные или положенные в ацетон околощитовидные железы (ацетон не растворяет активное вещество). Измельченный материал смешивается с равным объемом 5% соляной кислоты (при порошке, экстрагированном ацетоном с 3% кислотой) и помещается на ½—1 час на кипящую водяную баню. Добавляют 4 части горячей воды, затем охлаждают и удаляют жир. Приливают натронную щелочь до pH=8—9. При помощи соляной кислоты получают обильный осадок (pH около 5,5). После фильтрования остаток растворяется в слабой щелочи и снова осаждается кислотой. Так повторяют, пока фильтрат не содержит больше активного вещества (кислый фильтрат не должен давать осадка при насыщении его NaCl).

Фильтраты насыщаются поваренной солью при резко кислой реакции (конгоблау), осадок содержит гормон. Из фильтрата получают дальнейшее количество активного осадка осаждением в изоэлектрической точке (pH=4,8). Дальнейшее очищение возможно повторными осаждениями в изоэлектрической точке.

Большинство препаратов Коллипа давало ксантопротеиновую и миллоновую реакции. Они содержали 14,5% азота, а также железо и серу. Повидимому активное вещество—это альбумоза, которая разрушается при пептическом и триптическом переваривании.

---

[1] Fisher H. F., a. Larson E. Proc. Soc. exper. Biol. a. med. 22, 447, 1925; Amer. J. Physiol., 75, 93, 1925.

[2] Hjort A. M., Robison S. C. a. Hendrick F. H., J. of biol., Chem., 53, 117, 1925.

[3] Collip J. B., J. of biol. Chem., 63, 395, 1925; Medicine 5, 1, 1926; Hdb. biol. Arb. Meth. Abt. V,T. 3, B, ab. 669, 1928; он же a. Clark E. P., J. of biol. Chem., 66, 133, 1925; 64, 485, 1925; см. также Tweedy W. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 147, 1926.

Очищенное вещество нерастворимо в ацетоне, эфире и пиридине; оно плохо растворяется в абсолютном алкоголе. Активное вещество хорошо сохраняется на холоду и в алкогольных растворах. При щелочной реакции оно непостоянно. Кипячение в течение часа с 10% соляной кислотой или с 5% натронной щелочью действует разрушающе.

Активное вещество не диализирует. Оно осаждается при pH=4,8. Осаждение может быть также проведено фосфорновольфрамовой кислотой.

Новейшие исследования Оллердайса[1] из лаборатории Коллипа показали, что наилучший выход препарата получается, если подвергать околощитовидные железы гидролизу с 1,5% соляной кислотой не свыше 45 минут. Для получения активных экстрактов кроме кислотного гидролиза необходимо разрушить энзимы нагреванием до 80—100°. Без этого нагревания вытяжки при 35° и реакции pH=3—7,6 уже через час теряют активность, в то время как активные препараты Коллипа в стерильной стеклянной посуде и при 35° не теряют своей активности в течение 30 дней.

Твиди[2] экстрагировал свежие паращитовидные железы 3% соляной кислотой при 70° в течение 20 минут; затем он устранял загрязнение, добавляя ацетон после нейтрализации кислой реакции натронной щелочью до перемены цвета конгорота и осаждал активное вещество добавлением трихлоруксусной кислоты. Дальнейшей очистки он добивался экстрагированием неактивных липоидоподобных составных частей хлороформом, переводом активного вещества в кислый алкоголь и осаждением эфиром. Полученный белый порошок полностью растворяется примерно до 1% в физиологическом растворе. Он не растворим в пиридине, ледяной уксусной кислоте, но растворяется в 94% уксусной кислоте. С 90% ортокрезолом и фенолом он дает 10% растворы. Из феноловых растворов можно при помощи алкоголя получить менее активную фракцию, а последующее осаждение эфиром дает более активную фракцию. Этот препарат дает реакцию Молиша и другие белковые реакции. Сухой порошок сохраняет активность в течение месяца (при условии хранения над безводным хлористым кальцием). При помощи пермутита удается адсорбировать активное белковое тело. Извлечение удается при помощи 5% раствора гидроксила амония. Повторная адсорбция и извлечение не изменяют биологическую активность препарата.

---

[1] Allardyce W. J., Amer. J. Physiol., 98, 417, 1931.

[2] Tweedy W. R., J. of biol. Chem., 88, 649, 1930; он же u. Smullen J. J.; там же, 92, Proc. LV, 1931; он же и Torigoe M., там же, 97, XLVIII, 1932; 99, 155, 1932—1933.

Экстракты, изготовленные по Твиди, теряют активность при воздействии в течение нескольких часов 40% водного раствора формальдегида при комнатной температуре; кипячение в течение 20 минут с 0,001/n соляной кислотой отчасти восстанавливают действие на уровень кальция крови собаки. После инактивирования при помощи кислого метилового алкоголя, частичная реактивация достигается 20-часовым воздействием 0,03/n раствора щелочи. С другой стороны инактивирование при помощи кислого этилового алкоголя пиридина, ангидрида уксусной кислоты и азотной кислоты не может быть устранено.

Активное вещество, повидимому, разрушается кратковременным ультрафиолетовым облучением.

По Девису, Дикенсу и Доддсу[1] осаждением пикриновой кислотой из экстрактов паращитовидных желез можно получить активный осадок (у кроликов) и без кислотного гидролиза; однако по Фишеру и Ларсону[2] такие экстракты не действуют на собак.

Получение химически чистого гормона еще не удалось.

По предложению Коллипа и Кларка экстракты стандартизируются на животных. Единицей считают $^{1}/_{100}$ часть количества, которое при подкожном или внутримышечном введении в течение 15 часов понижает у собаки весом в 20 кг уровень кальция в крови на 5 мг в 100 см$^3$ крови.

Для биологической проверки[3] активности лучше всего подходят взрослые здоровые собаки-самцы весом в 15—25 кг. Для каждого определения необходимо пользоваться не менее чем 5 животными, так как индивидуальная чувствительность очень различна. Исследуемый препарат нужно дозировать с таким расчетом, чтобы разница в содержании кальция получилась больше, чем 1 мг на 100 см$^3$ крови; меньшие цифры нельзя принимать во внимание. Наилучшие результаты получаются, когда активность пробных впрыскиваний колеблется около 60 единиц для собаки весом 20 кг. Так как после больших доз повышение уровня кальция часто задерживается на несколько дней, промежуток до следующего испытания должен быть 8 суток.

По Дайеру[4] и Пегслею[5] существует количественная связь между дозой гормона паращитовидной железы и выделением кальция в мочу у крыс. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения возможности использования этого факта для биологического тестирования препаратов околощитовидной железы.

Томсон и его сотрудники[6] при помощи экстракции ацетоном получили вытяжки из околощитовидных желез, которые не влияют на уровень кальция в крови. Эти экстракты задерживают у кроликов и крыс рост тела и понижают его температуру. Еще неизвестно, можно ли таким путем изолировать вещества, специфичные для паращитовидных желез.

---

[1] Davies D. Th., Dickens Fr. u. Dodds E. Ch., Biochem. J, 20, 695, 1926.

[2] Fisher N. F. a. Larson E., Amer. J. Phvsiol., 75, 93, 1925.

[3] Rose C. L., J. Labor. a. clin. Med., 18, 300, 1932.

[4] Dyer F. J., J. of Physiol., 75, 13, Proc., 1932.

[5] Pugsley L. I., J. of Phvsiol., 76, 315, 1932.

[6] Robinson M. H. B. a. Thompson J. H., J. of Physiol., 76, 303, 1932; 77, 25 P, 1933; Eastland G. J. и сотр., Biochemic. J., 26, 2123, 1932; см. также Thompson J. K., J. of Physiol., 71, XVII, 1931.

## VI. ПОСЛЕДСТВИЯ УДАЛЕНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Глей[1] первый обратил внимание на то, что удаление паращитовидных желез одновременно с щитовидной железой имеет решающее значение. Он указал, что кролики, которые после тиреоидектомии не погибают подобно плотоядным от судорог, заболевают смертельными судорожными припадками при удалении околощитовидных желез, которые лежат у них вне ткани щитовидной железы. Он предположил, что после тиреоидектомии паращитовидные железы перенимают функцию щитовидной железы, и таким образом относил возникновение судорог за счет ткани последней. Вскоре после этого Кристиани[2] получил те же результаты у крыс.

Предположение Глея, что после тиреоидектомии из ткани эпителиальных телец может развиться ткань щитовидной железы, скоро было оспорено (первыми Мусси и Гофмейстером), а затем отклонено всеми. Через несколько лет после основных гистологических работ Кона Вассаль и Дженерали[3] дали физиологическое доказательство функциональной обособленности обеих тканей. При удалении у собак и кошек щитовидной железы тщательное сохранение внешних околощитовидных желез позволяло избежать судорог, в то время как удаление паращитовидных желез при сохранности ткани щитовидной железы вызывало смертельные судороги.

Дальнейшие доказательства получил Эрдгейм[4]. При двустороннем удалении паращитовидных желез у крыс почти неизбежно наступали тетанические судороги, которые никогда не появлялись после возможно более полной тиреоидектомии с щажением эпителиальных телец. Гагенбах[5] удалял у кошек щитовидную железу с внутренними паращитовидными железами; у животных не наблюдалось тетании, но она наступала после последующего удаления наружных паращитовидных желез (рис. 38, стр. 216).

Мы не будем останавливаться на других подобных опытах, давших идентичные результаты.

---

[1] Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 43, 841, 843, 1891; 44, 666, 979, 1892. Литер. Arch. de Physiol., 4, 135, 1892; 5, 766, 1893.

[2] Cristiani H., C. r. Acad. Sci., Paris, 115, 390, 1892; Arch. de Physiol., 5, 39, 1893.

[3] Vassale G. et Cenerali F., Arch. ital. de Biol., Pisa, 25, 459; 1896; 26, 61, 1896.

[4] Erdheim E. J., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 16, 632, 1906.

[5] Hagenbach E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 18, 329, 1908.

Таким образом прочно укоренилось воззрение о функциональной обособленности обеих тканей. С тех же пор как Блум[1] также связал возникающие у всеядных после полной тиреоидектомии судороги не с отсутствием щитовидной железы, а с одновременным удалением околощитовидных желез, теория причинной связи тетании с паратиреоидектомией не встречает больше возражений.

Поскольку выпадение паращитовидных желез вызывает тетанию, можно было предположить, что пересадка эпителиальных телец после пара- и тиреоидектомии задержит возникновение судорог. Старые сообщения[2] о том, что трансплантация щитовидной железы прекращает судороги, которые снова возникают, после последующего удаления трансплантата могут быть объяснены присутствием в последнем ткани паращитовидных желез.

Таким образом нет сомнения, что паратиреоидектомия ответственна за возникновение тетании.

Количество попыток пересадки эпителиальных телец очень велико[3]. В общем выяснилось, что трансплантат из тканей того же самого животного хорошо приживает и может в течение нескольких лет сохранить функциональные способности. До начала функционирования проходит некоторое время; вследствие этого после пересадки околощитовидных желез при одновременном удалении всех эпителиальных телец на несколько дней наступает тетания, которая затем исчезает. Неоднократно было отмечено, что позднейшее удаление пересаженных паращитовидных желез у апаратиреоидных животных быстро приводит к взрыву смертельной тетании.

Долгое время считалось, что у травоядных тетания не возникает (коза, овца, кролик). Повидимому однако образованию тетании после полной экстирпации всей щитовидной железы препятствовали лишь топографические взаимоотношения. Мы уже упомянули, что Глею впервые удалось получить у кролика смертельную тетанию, удаляя кроме щитовидной железы со всеми внутренними паращитовидными железами также лежащие в стороне внешние эпителиальные тельца. В этих случаях судороги обычно еще более значительны, чем у плотоядных. Если судороги отсутствуют, функции удаленной ткани очевидно переняты тканью паращитовидной железы, расположенной внутри зобной железы. В этих случаях удаление последней провоцирует появление судорог[1].

---

[1] Blum F., Studien über die Epithelkörperchen., Jena, 1925.

[2] Cristiani H., Arch. de Physiol., 5, 39, 1893; Eiselsberg, Arch. klin. Chir., 49, 207, 1895; Wien. klin. Wschr., 81, 1892; Munk, H., Virch. Arch., 150, 271, 1897; Schiff.

[3] Литер. у Biedl A.; Inn. Sekr., 3. Aufl. I, 136, 1916; Herxheimer G., Hdb. spez. path. Anat. Hist., 8, 593, 1926; см. также Jung. Fr. T., Amer. J. Physiol., 82, 22, 1927; Hyodo S., Mitt. med. Fak., Tokyo, 46, 1327, 1932; Karamatsu T., Okayama-Igakkai-Zasshi, 44, 3175, 1932.

У коз часто отсутствует тетания несмотря на удаление щитовидной и паращитовидной желез. При этих опытах, давших отрицательные результаты, не всегда могла быть обнаружена акцессорная паращитовидная ткань[2]. Однако нельзя считать коз свободными от тетании. Неоднократно она у них наблюдалась в связи с вышеупомянутой операцией[3].

Акцессорная ткань паращитовидных желез внутри зобной железы особенно часто встречается у овец. Поэтому у них[4], после удаления паращитовидных и щитовидной железы тетания часто не наблюдается. Однако в отдельных случаях возникали тетанические явления, а значит и этих животных нельзя считать свободными от тетании.

Старые опыты с замещающей терапией не дали определенных результатов. Кормление тканью паращитовидных желез по мнению большинства исследователей не достигает цели[5]. Ниже мы еще подробнее остановимся на том, как несколько лет назад удалось получить вытяжки из околощитовидных желез, которые полностью устраняют явления паратиреопривной тетании. Таким образом нет больше сомнений в гормональной функции околощитовидных желез.

## А. ХОЛОДНОКРОВНЫЕ ПОЗВОНОЧНЫЕ

Паратиреоидектомия лишь редко производилась у холоднокровных позвоночных.

Лягушки[6] заболевают параличами и судорогами. После удаления всех 4 эпителиальных телец у Rana catesbiana[7] заболевание начинается через несколько дней при явлениях повышенной возбудимости и беспокойства. Обычно возникает лишь периодически возобновляющийся тремор и мышечные подергивания, начинающиеся в пальцах нижних конечностей и бедрах и распространяющиеся на все тело; или появляются тонические сокращения мышц с преимущественным поражением разгибателей или наконец резкие тонически-клонические судороги. В конце концов наступают параличи, и животное впадает в коматозное состояние. Как правило через 2—4 дня наступает смерть.

---

[1] Rossi R. P., Arch. ital. de Biol., Pisa, 55, 91, 1911; Baggio G., Arch. Sci. med., 37, 354, 1913; см. то же Winiwarter H. de, C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 118, 1930.

[2] Larson E. u. Elkourie L. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 210, 1928.

[3] Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 46, 453, 1894; 55, 872, 1903; Moussu M., там же, 772.

[4] Simpson S., Endocrinol. A. Metabol., I, 509, 1924; Quart. J. exper. Physiol., 14, 199, 1924; Horsley V., Proc. roy. Soc., Lond. 40, 6, 1886.

[5] Biedl A., Inn. Sekr., 3. Auf 142, 1916. Литер. Marine D., J. of exper. Med., 19, 89, 1913; Blum F., Studien über die Epithelkörperchen, Jena, 1925; он же и Binswanger F., Weitere Studien über die Epithelkörperchen, Jena, 1927.

[6] Biedl A. u. Hermann L., по Biedl A., Inn. Sekr., 3. Aufl., I, 103, 1916; см. также Romeis B., Zschr. Anat., 80, 547, 1926.

[7] Waggener R. A., J. of exper. Zool., 57, 13, 1930.

Черепахи [1] погибают при явлениях паралича.

## Б. ПТИЦЫ

У птиц [2] после экстирпации щитовидных желез наблюдается повышенная возбудимость двигательных нервов. В то время как Дуанон и Жути и Герман наблюдали у кур тетанию со смертельным исходом в 1—2 дня, Ямаоко среди нескольких сот оперированных кур видел судороги лишь у части, а смерть — в редких случаях.

## В. МЛЕКОПИТАЮЩИЕ

### а) Острая тетания

**I. Общая картина явлений выпадения.** При удалении у собак[3] и у кошек[4] щитовидной железы вместе со всеми околощитовидными как правило наблюдаются следующие явления.

После истечения первого дня, проходящего без симптомов, животное успокаивается и сохраняет лишь боязливое выражение глаз. Позже отмечаются фибрилярные подергивания при прикосновении сначала в мышцах конечностей, а затем и туловища. Походка приобретает напряженный характер, так как выпрямители ног становятся спастическими. При ходьбе часто наблюдается дрожание лап (около 7 движений в секунду).

---

[1] Doyon M., J. Physiol. et Path. gén., 9, 457, 1907.

[2] Doyon M. et. Jouty A., C. r. Soc. Biol., Paris, 64, 866, 1908; Hermann по Biedl; Yamaoka H., Acta Scholae med., Kioto, 7, 583, 1925; 8, 209, 241, 1925; см. Nonidez J. F. a. Goodale H. D., Amer. J. Anat., 38, 319, 1926—1927.

[3] См. у Schiff M., Arch. f. exper. Path., 18, 25, 1884; Fuhr F., там же, 21, 386, 1886; прежн. лит.; Drobnik Th., там же, 25, 136, 1889; Gley E., Arch. de Physiol., 5, 766, 1893; Pfeiffer H. a. Mayer O., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 18, 377, 1908; Vincent S. a. Jolly W. A., J. of Physiol., 32, 65, 1905; 34, 295, 106; Horsley V., Proc roy. Soc. Lond., 40, 6, 1886; Internat. Beitr. wiss. Med. Festschr. Virch. I, 369, 1891; Vassale G. et generali E., Arch. ital. de Biol., Pisa, 25, 459, 1896; 26, 61, 1896; Massaglia A. C., Arch. ital. de Biol., Pisa 49, 343, 1908; Carlson A. J., Amer. J. Physiol., 30, 309, 1912; он же и Jacobson C., Amer. J. Physiol., 28, 133, 1911; Paton B. D. a. Findlay L., Quart. J. exper. Physiol., 10, 203, 1917; Bied A., Inn. Sekr., 3 Aufl., I, 99, 1916; Blum F., Studien über die Epithelkörperchen, Jena, 1925; Marine D., Special sytology, 1, 575, 1928; Spadokini J., Arch. die Fisiol., 25, 566, 1927; он же и Ferri G., там же, 24, 105, 1926.

[4] Vassale et Generali, Paton et Findlay, Vincent et Jolly, Carlson, Harvier P. et Morel L., C. r. Biol., Paris, 66, 837, 1909; Biedl, Blum, Wiener H., Pflügers Arch., 136, 107, 1910 и др.

способность сохранять равновесие ограничивается. Фибрилярные подергивания переходят в резкие клонические подергивания, которые перемежаются спокойными периодами и наконец устанавливаются резчайшие приступы тетанических судорог, по окончании которых животные апатично лежат на боку. Частота и сила клонических подергиваний и припадков тетанических судорог постепенно увеличиваются. При острых формах тетании смерть от удушья может наступить во время приступа. Однако часто судорожные явления постепенно ослабевают и вместо этого усиливаются параличи, вследствие которых наступает смерть. Уже вскоре после паратиреоидектомии наблюдается психическое отупение; животные потребляют мало пищи; кошки не реагируют на мышей. При хроническом течении у собак могут наступить чрезвычайно резкие психические явления. Животное становится боязливым и кусается; наблюдается бродяжничество или у собак отмечается спутанность психики. В конце концов они производят впечатление слабоумных. В поздних стадиях тетании чувство осязания понижено или угасает. Рефлексы типично не изменяются. Имеется повышение акустической возбудимости. Во время клонических судорог наблюдается гиперпное и диспное. Во время же тетанического приступа дыхание приостанавливается, так как кроме грудных мышц тонически сокращается диафрагма и глотка. Часто наблюдается своеобразный тип дыхания: диафрагма сокращается синхронично с каждым сердцебиением.

Если удалить паращитовидные железы и не предпринять никаких терапевтических мер, смерть почти как правило наступает через несколько дней (у кошек обычно на 5-й день, у собак на 3—4-й день). Надо считать, что у тех немногих животных, которые переживают, имеется достаточное количество акцессорной ткани паращитовидных желез.

У кроликов[1] паратиреопривная тетания протекает особенно остро. Примерно через сутки начинаются мышечные подергивания, например в жевательных мышцах, и после отдельных клонических подергиваний появляются жесточайшие тетанические судороги, ведущие к смерти от удушья обычно раньше, чем у кошек и собак; иногда животные погибают в состоянии параличей после успокоения судорожных припадков.

Морские свинки[2] обычно погибают после паратиреоидектомии. У них наблюдается нарастающее психическое отупение. Появляются фибрилярные мышечные подергивания и спастические параличи задних лапок. Тяжелые припадки общих судорог встречаются реже, чем у кроликов.

---

[1] Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 43, 841, 843, 1891; 44, 979, 1892; Collip J. B., Amer. J. Physiol., 76, 219, 1926; Haberfeld u. Schilder; Baggio G., Arch. Sci. med., 37, 354, 1913.

[2] Mira M. F., J. Physiol. et Path. gen., 18, 976, 1920, литер.; Honeyman T., J. of Physiol., 43, 207, 1919.

После удаления щитовидной и паращитовидных желез у крыс[1], а также после каутеризации околощитовидных желез в большинстве случаев наступает тетания. Легкая форма тетании выражается в фибрилярном мышечном дрожании и отдельных клонических подергиваний. При тяжелой тетании появляются спазмы разгибателей конечностей и резкие эпилептоидные припадки судорог. Животные погибают через 2 дня.

Мыши[2] после примерно однодневного латентного периода заболевают тяжелыми тонически-клоническими судорогами.

Удаление околощитовидных желез с одновременной тиреоидектомией или без нее часто, но не всегда вызывает и у коз[3] тяжелую смертельную тетанию.

У овец[4] тетания повидимому встречается редко и лишь у молодых животных. У обезьян[5] острую тетанию наблюдали как после «полного» удаления щитовидной железы, так и после изолированной экстирпации 4 паращитовидных желез. После фибрилярных мышечных подергиваний и тонических спазмов разгибателей устанавливаются общие смертельные тетанические судороги. Быстрота, с которой развивается тяжелая тетания после паратиреоидектомии у млекопитающих, которые почти без исключения заболевают тяжелыми формами тетании (кошки, собаки), индивидуально весьма различна. Согласно многим данным явления выпадения особенно тяжело протекают в молодости[6]; характер тетанических явлений также зависит от возраста[7]: у молодых животных припадки носят более тонический характер, в то время как у старших на передний план выступает клоническая форма. Ларингоспазм наблюдается лишь у молодых собак. Индивидуальные различия в реакции в основном зависят от количества оставшейся акцессорной ткани паращитовидных желез и от методов питания. По Геммету[1] большое значение имеет темперамент животных; так например смертность у диких крыс была 90%, у ручных же — только 13%.

---

[1] Cristiani H., Rev. méd. Suisse rom., 12, 729, 1892; Acad. Sci. 115, 390, 1892; Arch. de Physiol., 5, 39, 164, 1893; Erdheim J., Mitt Grenzgeb. Med. u. Chir., 16, 632, 1909; Iselin H., Dtsch. Z. Chir., 93, 379, 494, 1908; Adler L. u. Thaler H., Zschr. Geburtsch., 62, 194, 1908; Blum, Pfeiffer u. Mayer, Hammett Fr. S., Amer. J. Physiol., 56, 196, 1921; 63, 151, 1922—1923; 68, I, 1924; Farner u. Klinger, Bülbring E., Arch. f. exper. Path., 162, 209, 1931.

[2] Pfeiffer u. Mayer.

[3] Christens, C. r. Soc. Biol., Paris, 57, 337, 1905; Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 55, 872, 1903; Moussu M., там же, 772; Biedl A., Inn. Sekr., 3 Aufl., I, 102, 1916; Mc. Callum W. G. и сотр.; Bull., Hopkins Hosp., 18, 333, 1907; 19, 91, 1908; Larson E. u. Elkourie L. A., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 26, 210, 1928.

[4] McCallum и сотр., Rossi, Simpson S., Quart. J. exper. Physiol., 6, 119, 1913; Albertoni P., Arch. ital. de Biol., Pisa, 65, 63, 1916.

[5] Horsley, Biedl, Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 43, 551, 1891.

[6] Horsley V., Proc. roy. Soc., Lond., 40, 6, 1886; Iselin, Biedl, Albertoni, Blum, Simpson и др.; McCallum W. G. и сотр., Bull. Hopkins Hosp., 18, 333, 1907; Dragstedt L. R. a. Sudan A. C., Amer. J. Physiol., 77, 296, 307, 314, 321, 1926; см. против de Mira, Paton a. Findlay.

[7] Pfeiffer u. Mayer, Biedl, Reed G. J. и сотр., Amer. J. Physiol., 85, 176, 1927.

Для выяснения вопроса, можно ли связывать паратиреопривную тетанию животных с тетанией людей, имеет большое значение состояние возбудимости двигательных нервов. Имеется единогласное утверждение, что возбудимость резко повышается[2]. Отмечается феномен Труссо: перетягивание бедра вызывает тонические судороги. Возбудимость к гальваническому раздражению повышена как при размыкании, так и при замыкании тока, даже если еще нет острых симптомов.

**2.** Имеются следующие исследования **о местах, в которых вызываются паратиреопривные судороги и мышечные подергивания.** По Ланцу[3] одностороннее удаление коры головного мозга слегка ослабляет паратиреопривные тетанические судороги на противоположной стороне. С другой стороны, по Бидлю и Петону и его сотрудникам удаление коры полушарий усиливает судороги на противоположной стороне. Характер судорог не изменяется, следовательно у них подкорковое происхождение. Параличи мышц, следующие после судорог, резче выражены после удаления коры полушарий.

В то время как Петон и его сотрудники сделали из своих опытов вывод, что мышечный спазм вызывается в мозжечке, по Бидлю удаление коры мозжечка усиливает явления судорог на той же стороне. Шпигель и Нишикава[4] также исключают возможность участия мозжечка в судорогах. С другой стороны, тетанические приступы и спазмы мышц исчезают после перерезки спинного мозга[5] в мышцах, иннервируемых из части спинного мозга, лежащей ниже места перерезки. Однако фибрилярные подергивания сохраняются и могут появиться клонические движения, как например движения бега. Места возникновения тетанических и тонически-клонических судорожных припадков повидимому находятся в варолиевом мосту и в продолговатом мозгу. Повышенная двигательная возбудимость нервов начинает исчезать лишь через несколько дней после перерезки спинного мозга[1].

---

[1] Hammett F. S., Endocrinology, 6, 221, 1922; Amer. J. Physiol., 56, 196, 1921.

[2] McCallum W. G. a. Vogel K. M., J. of exper. Med., 18, 618, 1913; Riedl и вышеуказ., 91; Iselin, Paton D. H., Findlay L. a. Watson A., Quart. J. exper. Physiol.. 10, 243, 1917; Honeyman, McCallum W. G., Mitt. grenzgeb. Med. u. Chir., 25, 941, 1913; Sinelnikoff E. J., Pfl. Arch., 207, 351, 1924; Herxheimer E., Klin. Wschr., 2268, 1927; Mandelstamm N., Zschr. exper. Med., 35, 370, 1923; Hartridge H. a. West R., Brain, 54, 312, 1931.

[3] Horsley, Lanz O., Slg. klin. Vortr., 29, 1894; Paton D. N. и сотр., Quart. J. exper. Physiol., 10, 233, 1917; Mustard H. J., Amer. J. Physiol., 29, 311, 1912; Biedl A., Inn. Sekr., 3 Aufl., 1, 156, 1916.

[4] Spiegel E. A. u. Nishikawa Y., Arb. neur. Inst., Wien, 24, 221, 1923; по Falta W., Handb. inn. Med., 4, 1104, 1927.

[5] Horsley, Biedl, Spiegel u. Nishikawa, Lanz, Mustard, Falta W. u. Rudinger C., Verh. Kongr. inn. Med., 26, 405, 1909; McCallum W. C., Zbl. Path., 16, 789, 1905; см. против Parhon C. I. u. Kreindler A., Endokrinol., 11, 22, 1932.

Перерезка задних корешков[2] не влияет на судороги. Небольшие дозы кураре, еще не вызывающие параличей, прекращают судороги на некоторое время, исчезают также фибрилярные подергивания[3]. Следовательно эти подергивания лишь частично периферического происхождения.

Попытки воздействия на изолированные мышцы лягушки сывороткой паратиреопривных животных, для того чтобы доказать периферическое возникновение судорог, дали отрицательные результаты. При помещении вырезанных мышц лягушки или жабы в кровяную сыворотку паратиреопривных животных фибрилярные подергивания появляются не всегда[4].

По Мек Каллуму и Фогелю[5] можно сохранить повышенную возбудимость нервов конечностей нормальной собаки, если конечность, но не центральную нервную систему, питать кровью паратиреопривной тетанической собаки: таким образом повышенная возбудимость возникает под влиянием периферического воздействия. Она сохраняется в течение нескольких дней после перерезки нерва и возникает даже тогда, когда нерв был перерезан еще до паратиреоидектомии.

**3. Состояние автономной нервной системы** во время паратиреопривной тетании еще мало изучено. У собак частично наблюдалось замедление и нерегулярность пульса, частично же ускорение его[6]. В поздних стадиях паратиреопривной тетании кровяное давление понижено[7], во время припадков судорог оно повышено[8]. Капиляры слизистых расширены. Слизистые глаз, носа, бронхов и пищеварительного канала очень часто воспаляются [1].

---

[1] McCallum W. G., Mitt. grenzgeb. Med. u. Chir., 25, 941, 1913; Falta u. Runbinger; см. против Biedl, Paton D. M. и сотр., Quart. J. exper. Physiol., 10, 243, 1917; Luckhardt A. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 51, 187, 1920.

[2] Mustard, Paton и сотр.

[3] Hartridge H. a. West R., Brain, 54, 312, 1931.

[4] Wishart U. M., Quart. J. exper. Physiol., 10, 355, 1917; Houssay B. A., там же, 12, III, 1919.

[5] McCallum W. G., Erg. inn. Med., II, 569, 1913; он же и Vogel K. M., J. of exper. Med., 18, 618, 1913.

[6] Drobnik, Vassale e. Generali, Pfeiffer u. Mayer, Hastings A. B., Murray H. A., J. of biol. Chem., 46, 233, 1921 и др.

[7] Schiff.

[8] Carlson A. J. a. Jacobson C., Amer. J. Physiol., 28, 133, 1911.

Иногда к конъюнктивиту присоединяется ксерофталмия, вызванная внедрением кокков. Гастрит часто проявляется рвотой, энтерит—поносами.

В редких случаях на передний план выступают симптомы гастроэнтерита; смерть как следствие энтерита [2] может наступить без припадков судорог (ниже смотри данные вскрытий). Возбудимость сосудодвигательных нервов изменяется [3]. Понижение кровяного давления, вызываемое раздражениями, не так резко выражено после удаления околощитовидных желез, иногда же вместо понижения давления наблюдается повышение. Повышение давления после раздражения n. splanchnicus [4] уменьшается. Прессорные и депрессорные рефлексы кровообращения усиливаются в связи с паратиреоидектомией [5]; позже они резко ослабляются, но почти никогда окончательно не исчезают [6]. Возбудимость блуждающего нерва временно повышается; при тяжелых тетанических явлениях и судорогах хронаксия выше нормы [7].

Во время приступа расширяются зрачки; иногда сужается глазная щель, а глазное яблоко уходит внутрь. Часто наблюдается слюнотечение, редко (у кошек)—потливость. Пузырь опорожняется [8]. Движения пищеварительной трубки по Карльсону скорее замедляются; он не замечал спазма. По Бузинко [9] у собак после паратиреоидектомии бывают спазмы желудка и толстых кишок. При энтерите могут наблюдаться диаройные опорожнения кишечника.

Во время приступа температура тела повышается [10] и может достичь очень высокого уровня. В период, свободный от судорог, температура падает ниже нормы, а перед смертью понижается особенно резко. Способность к теплорегуляции ухудшается[1], и животные легко перегреваются при высокой наружной температуре (что может вызвать судороги) и охлаждаются при холоде. Повышение температуры тела особенно легко у собак вызывает судороги или усиливает их вследствие учащения дыхания от тепла[2].

---

[1] Blum, Carlson A. J., Amer. J. Physiol., 30, 309, 1912; Falta, Hastings a. Murray, Vincent Sw. a. Jolly W. A., J. of Physiol., 32, 65, 1905; Spadolini I. e. Ferri G., Arch. di Fisiol., 24, 105, 1926; 25, 566, 1927.

[2] Spadolini I. e. Ferri G., Arch. di Fisiol., 24, 105, 1926; 25, 566, 1927.

[3] Vincent Sw. a. Thompson J. H., J. of Physiol., 66, 449, 1928, лит.

[4] Gley E., Czarnecki E., J. Physiol. et Path. gén., 28, 342, 357, 1930.

[5] Stoland O. O. a. Malands A., Amer. J. Physiol., 93, 691, 1930.

[6] Kokas E. de J. Physiol. et Path. gèn., 28, 337, 1930; Boukaert J. J. u. Régniers, P. Arch. internat. Pharmacodynamie, 39, 225, 1930.

[7] Woodbury R. A., Amer. J. Physiol., 93, 699, 1930.

[8] Carlson, Hastings u. Murray и др.

[9] Businco O., Arch. di Physiol., 26, 454, 1928.

[10] Boldyreff W. U., Arch. f. Physiol., 154, 470, 1913; Blum, Carlson, Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 43, 843, 1891; Hastings a. Murray, Pfeifer a. Mayer; Briyan W. R. a. Carrey W. E., Amer. J. Physiol., 98, 194, 1931.

**4. Обмен веществ.** Энергия окислительных процессов повидимому закономерно не изменяется у паратиреопривных животных[3]; в большинстве случаев наблюдается умеренное повышение основного обмена. Данные об углеводном обмене противоречивы. По некоторым авторам[4] уровень сахара в крови паратиреопривных животных часто, но не всегда понижается; наблюдались цифры ниже 50 мг%. Однако по другим исследователям[5] гипогликемии не отмечается; содержание сахара держится на нормальном уровне, и лишь в период после судорог наступает гипергликемия. Последняя может достичь такой степени, что у животных появляется гликозурия[6], которая связана с далеко идущим уменьшением количества гликогена в печени, мышцах и вообще во всем теле[7] (табл. 25).

*Таблица 25 (по Парону)*

| Подопытные группы по 5 в каждой | Среднее содержание гликогена в граммах | | |
|---|---|---|---|
| | на 1 кг животного | на 100 г печени | на 100 г мышц |
| Нормальные собаки (в среднем у 5 животных) . | 1,196 | 2,871 | 0,896 |
| Паратиреопривные собаки (в среднем у 5 животных) . . . . . . | 0,076 | 0,245 | 0,261 |

---

[1] Smith J. L., J. of Physiol., 16, 379, 1894; Boldyreff, Blum.

[2] Bryan a. Garrey.

[3] См. у Grafe E., Erg. Physiol., 21, II, 298, 1923, лит.; Aub J. C. a. Taylor M., Endocrinol., 6, 255, 1922, лит.; Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., II, 351, 1917; Takuhasi Y. по Ber. Physiol., 38, 443, 1927.

[4] Underhill F. P. и сотр., J. of biol. Chem., 18, 87, 1914; 19, 119, 1914; 48, 557, 1921; Kim M. K., Acta medicin., Keijo, 12, 203, 1929.

[5] Hastings A. B. a. Murray H. A., J. of biol. Chem., 46, 233, 1921; Salvesen H. A., там же, 56, 443, 1923; Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 115, 48, 1926; Parhon C. I. u. Derevici H., C. r. Soc. Biol., 99, 246, 1928; Reed C. J., Amer. J. Physiol., 85, 402, 1928; 89, 230, 1929; Blum F., Studien über die Epithelk., Jena, 1925.

[6] Falkenberg W., Verh. Kongr. inn. Med., 10, 502, 1891; Gley E., Arch. de Physiol., 5, 420, 1893.

[7] Underhill и сотр., Parhon M., C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 140, 1920.

Ассимиляция углеводов[1] часто, но не всегда понижена у паратиреопривных тетанических собак. Так например Марин установил у собак, лишенных щитовидной и паращитовидных желез, понижение выносливости к сахару с 9—10 г на 1 кг до 2—3 г, с 8 г—на 2—3 г, с 6—7 г—на 2—3 г и т. д. Адреналиновая гликозурия усилена[2].

О существе расстройств углеводного обмена ничего подробнее не известно. Обеднение печени гликогеном повидимому связано с судорогами. По различным причинам очень трудно исследовать белковый баланс при паратиреопривной тетании: животные спонтанно едва принимают пищу; часто наблюдаются поносы, а перед смертью часто отмечаются заболевания почек.

Пари[3] у собак и Кожима[4] у крыс не замечали расстройств в расщеплении белков после удаления щитовидной и околощитовидных желез. Другие авторы[5] в первые дни после операции видели резкое повышение выделения белков с мочой и как выражение повышенного распада белков увеличение общего содержания серы в дневной моче[6].

Остаточный азот и азот мочевины в крови закономерно не изменяются[7].

Выделение креатинина[8] по одним авторам увеличивается, по другим—уменьшается.

О выделении гуанидина см. выше. О влиянии выпадения функции паращитовидных желез на образование и выделение амиака см. стр. 252.

После паратиреоидектомии минеральный обмен изменяется гораздо резче, чем обмен органических пищевых веществ. На передний план здесь выступают расстройства обмена кальция[9].

После паратиреоидектомии, поскольку эта операция вызвала тетанические явления, как правило наблюдается понижение уровня кальция в крови, плазме и сыворотке[1]. У собак и кошек это понижение начинается уже в первый день. К тому времени, когда начинают наступать явления тетании, содержание кальция в плазме и сыворотке обычно уже падает с нормальных 10—12 мг% до 7 мг%. Во время тяжелых угрожающих жизни судорог уровень кальция понижен до 3,5—5 мг%. Тяжесть тетанических явлений в общем параллельна уровню кальция в сыворотке. Содержание кальция в крови понижается и при паратиреопривной тетании у травоядных[2].

---

[1] Underhill F. a. Saiki T., J. of biol. Chem., 5, 225, 1908; Eppinger H. W., Falta u. Rudinger C., Zschr. klin. Med., 67, 380, 1909; Reed, Sweeney J. S. a. Lackey R. W., Arch. int. Med., 41, 257, 1928; Salvesen.

[2] Falta W. u. Rudinger C., Verch. Kongr. inn. Med., 26, 405, 1909; Stoland O. O., Amer. J. Physiol., 33, 283, 1914; Hirsch R., Zschr. exper. Path. u. Ther., 5, 233, 1908; Marine D., J. of exper. Med., 19, 89, 1914; Eppinger и сотр.; см. против—Blum Kim.

[3] Pari G. A., Biochem. Zschr., 13, 281, 1908; см. также Eppinger и сотр.

[4] Kojima и др., указ. выше.

[5] Greenwald J., Amer. J. Physiol., 28, 103, 1911; Falta W., Wien. klin. Wschr., 1059, 1909; он же и сотр., Verh. Kongr. inn. Med., 26, 138, 1909; Ogawa S., Jap. J. med. Sci. Trans. Pharmacol., I, 1, 1926; Burns D., Quart. J. exper. Physiol., 10, 361, 1917, лит.

[6] Ducceschi V., Arch. ital. de Biol., Pisa, 26, 209, 1896.

[7] Salvesen, Parhon-Derevici, Dragstedt L. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 477, 1924; Collip J. B. a. Clark E. P., J. of biol. Chem., 67, 679, 1925.

[8] Underhill F. a. Saiki T., J. of biol. Chem., 5, 225, 1908; Burns, Palladin A. u. Griliches L., Biochem. Zschr., 146, 458, 1924; Greenwald.

[9] См. Thomson D. L. a. Collip I. B., Physiol. Rev., 12, 309, 1932.

Как известно, часть кальция, растворенного в плазме, связана с недифундирующими веществами. Отношение этой недифундирующей части к дифундирующей (60—30% : 40—70%) при паратиреопривной тетании часто изменяется в пользу дифундирующей части[3]. Этим повышением процента дифундирующего кальция пытаются объяснить, что содержание кальция в спинномозговой жидкости падает относительно незначительно и при тетании абсолютное содержание кальция в ликворе и в плазме почти сравнивается[4].

Тренделенбург и Гебель[5] следующим путем доказали, что концентрация кальция падает в сыворотке паратиреоидектомированных животных: изолированное сердце лягушки попеременно питали сывороткой кошек, полученной до и во время паратиреопривной тетании. При замене нормальной сыворотки тетанической наступали уменьшения сокращений, типичные для пониженной концентрации кальция. Добавление к тетанической сыворотке хлористого кальция выравнило разницу в сокращениях (рис. 39).

---

[1] McCallum W. G. a. Voegtlin C., J. of exper. Med., II, 118, 1908; он же и Vogel K. M., там же, 18, 618, 1913; Hastings A. B. a. Murray H. A., J. of biol. Chem., 46, 233, 1921; Meysenburg L. v. u. McCann G. E., J. of biol. Chem., 47, 541, 1921; Gross G. E. a. Underhill Fr. P., J. of biol. Chem., 54, 105, 1922; Cruickschank W. W. H., Brit. J. exper. Path., 4, 213, 1923; Salvesen H. A., J. of biol. Chem., 56, 443, 1923; Inouye T., Amer. J. Physiol., 70, 524, 1924; Cameron A. T. a. Moorhouse V. H. K., J. of biol. Chem., 63, 687, 1925; Collip J. B., J. of biol. Chem., 63, 393, 1925; Blum F., Studien über die Epithelkörperchen, Jena, 1925; он же и Binswanger F., дальн. изуч., Jena, 1927; Greenwald J., J. of biol. Chem., 67, I, 1926; Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 115, 48, 1926; Reed J. I., J of biol. Chem., 77, 547, 1928; Ogawa, цит. стр. 248, прим. 4; Weaver W. K. a. Reed C. L., J. of biol. Chem., 85, 281, 1930; Cheymol J. a. Guinquaud A., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 4, 7, 1932 и др.

[2] Collip J. B., Amer. J. Physiol., 76, 219, 1926 (кролики); Jates Fr. L. a. Grant J. H. B., J. of exper. Med., 45, 115, 1927 (кролики); Tweedy W. R. a. Chandler S. B., Amer. J. Physiol., 88, 754, 1929 (крысы); см. также Botchkareff P. V. et Danilova M. P., C. r. Acad. Sci., Paris, 189, 304, 1929 (баран); Bülbring (крыса); Shelling D. H., J. of biol., Chem., 96, 195, 1932 (крыса); Hyodo (крыса, кролик); Kanematsu (крыса).

[3] Reed C. J., J. of biol. Chem., 77, 547, 1928; Meysenburg a. McCann, Liu Sh., по Ber, 43, 270, 1928; Cruickshank; см. также Greenwald I., J. of biol. Chem., 67, I, 1926; Günther L. и сотр., Arch int. Med., 47, 660, 1931; Thomson a. Collip (лит.).

[4] Cameron u. Moorhouse, Herthz W., Biochem. Zschr., 217, 337, 1930; Morgulis S. a. Perley A. M., J. of biol. Chem., 88, 169, 1930; Merritt H. H. a. Bauer W., J. of biol. Chem., 90, 233, 1931.

[5] Trendelenburg P. u. Coebel W., Arch. f. exper. Path., 89, 171, 1921.

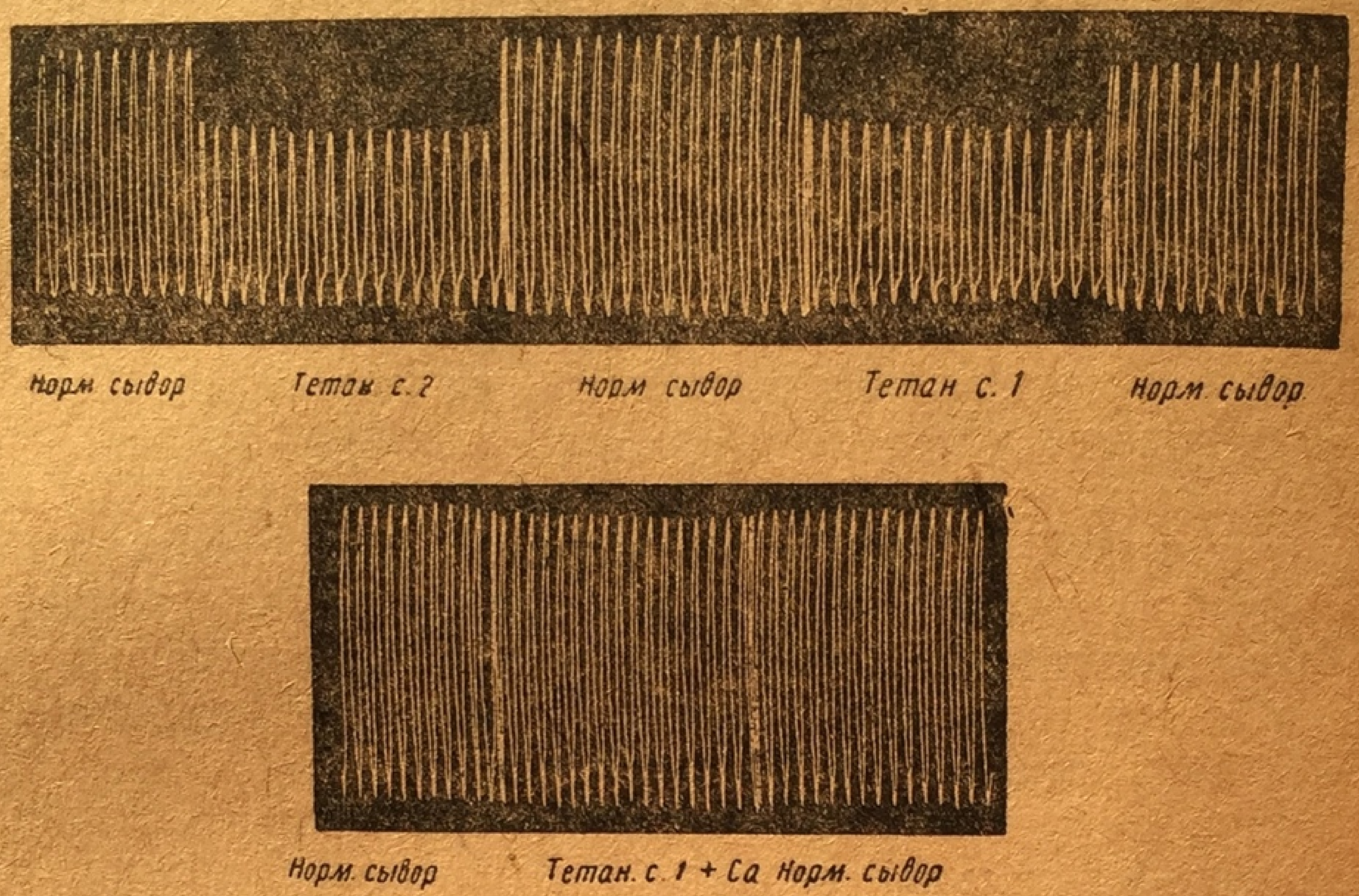


Рис. 39. Влияние сыворотки кошки на изолированное сердце лягушки. Тетаническая сыворотка 1=49 часов спустя; тетаническая сыворотка 2=4 дня после удаления эпителиальных телец. Добавление 0,19 мг $CaC_2$ к 1 $см^3$ тетанической сыворотки I почти полностью устраняет ее действие (Тренделенбург и Гебель).

Старые попытки[1] доказать понижение концентрации кальция в крови после паратиреоидектомии не дали определенных результатов. При этих опытах изолированное бедро питали кровью тетаников, диализированной in vivo по методу Абеля, а затем исследовали возбудимость нервов этого бедра.

Леопольд и Рейс[2] и Вальтнер[3] обнаружили после паратиреоидектомии увеличение содержания кальция в мягких частях. Обычно отмечается понижение содержания кальция в мозгу[4], несколько понижается также его уровень в коже[5]. Данные о содержании кальция в скелетной мускулатуре противоречивы. По некоторым авторам оно мало или совсем не изменяется[1], другие же [2] нашли его увеличение. Кости паратиреоидектомированных крыс обедневают кальцием.

---

[1] McCallum W. G., Lambert R. A. a. Vogel K. M., J. of exper. Med., 20, 149, 1914.

[2] Leopold J. S. u. Reuss A. v., Wien. Klin. Wschr., 1243, 1908.

[3] Waltner K., Mschr. Kindrheilk., 40, 317, 1928.

[4] McCallum a. Voegtlin, Edmunds W., Proc. roy. Soc. Med. Surg. Sect., 5, 112, 1912; Neurol. Sect., 5, 179, 1912; см. против— Cooke J. V., J. of exper. Med., 12, 45, 1909; Parhon C. I. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 66, 792, 1909; Hess A. F. и сотр., J. of biol. Chem., 98, 625, 1932.

[5] Parhon C. I. a. Werner G., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 108, 989, 1931.

В новейших исследованиях Ундергилль и Ялески[3] нашли, что у собак, убитых путем обескровливания на высоте паратиреопривной тетании, кальций распределен в органах так же, как у нормальных животных. Еще ничего не известно о сущности обеднения крови кальцием. Выше мы уже останавливались на некоторых теориях, которые однако вряд ли правильно объясняют существо понижения содержания кальция. Как это ни странно, следующая теория нашла меньше всего сторонников: так как соединения кальция явно не перемещаются из крови и тканевых жидкостей в самые ткани, следует предположить, что органы, поддерживающие постоянство концентрации кальция в крови, становятся недостаточными. Таким образом следует подумать и о расстройстве кальциевыделительных функций почек и слизистой толстых кишок. Доказана задержка выделения кальция печенью тетанических кроликов [4].

Состояние кальциевого баланса при экспериментальной тетании еще недостаточно исследовано. Кук [5] не нашел у собак повышенного выделения кальция, Мек Каллум и Фейгтлин как правило нашли увеличение количества кальция в кале; с другой стороны, Сальвезен установил уменьшение кальция в кале. Кожима и Гринвальд [6] установили, что после паратиреоидектомии выделение кальция у крыс уменьшается. По Леопольду и Рейсу [7] после удаления эпителиальных телец у взрослых крыс (но не у молодых животных) несколько повышается общее содержание кальция в организме.

У взрослых крыс, пища которых содержит различное количество кальция, Бюльбринг нашел, что вне зависимости от содержания кальция в пище паратиреоидектомированные животные всегда задерживают в организме больше кальция, чем контрольные. Общее содержание кальция в организме было выше. Примерно через 3 недели часто уже нельзя установить различие между выделением кальция у оперированных и у контрольных животных. Это явно зависит от того, что вследствие компенсаторной гипертрофии оставшейся ткани околощитовидных желез выравниваются последствия недостатка гормона.

---

[1] Loughridge J. S., Brit. J. exper. Path., 7, 302, 1926; Behrendt H., Klin. Wschr., 1600, 1925; Dixon H. H. и сотр., J. of biol. Chem., 83, 737, 1929.

[2] Waltner, Bülbring.

[3] Underhill F. P. a. Jaleski T. C., J. of biol. Chem., 101, 11, 1933; см. также Heubner W., Hdb. norm. path. Physiol., XVI, 2, Correl., 11/2, 1416, 1445, 1931.

[4] Kim M. K., Acta medicin., Keijo, 12, 203, 1929.

[5] Cooke J. V., J. of exper. Med., 12, 45, 1909.

[6] Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., II, 351, 1917; Greenwald J., J. of biol. Chem., 66, 185, 201, 217, 1925.

[7] Leopold J. S. u. Reuss A. v., Wien. klin. Wschr., 1243, 1908.

Таким образом на основе этих опытов нельзя объяснить уменьшение содержания кальция в сыворотке изменениями в усвоении или выделении кальция.

Прочие катионы крови[1] заметно не изменяются. Количество калия иногда немного увеличивается; этим несколько повышается коефициент K/Ca, величина которого определяет возникновение судорог. Содержание натрия в крови обычно несколько понижается. Количество магния не изменяется или лишь слегка уменьшается, хотя выделение магния животными повидимому значительно увеличивается[2]. Выделение Na и K с мочой заметно не изменяется[3].

Одно время полагали, что причиной тетании после тиреоидектомии может быть повышение амиака крови. Однако старые анализы[4], утверждавшие повышение амиака в крови, методически были не безупречны.

Кроме того явления, наблюдаемые после подвоза солей амония, не идентичны с явлениями паратиреопривной тетании; подвоз солей кальция их не устраняет[5].

Анионы. После удаления околощитовидных желез повышается количество общего фосфора, а особенно фосфата P в крови. Количество фосфатов может удвоиться. С другой стороны, резко понижается количество фосфатов в дневной моче. Так как отсутствует соответствующее повышение количества фосфатов в кале, образуется заметная задержка фосфатов в организме[6]. Причины этой задержки еще в точности неизвестны.

---

[1] Gross E. G. a. Underhill F. P., J. of biol. Chem., 54, 105, 1922, лит.; Weaver W. K. a. Reed C. I., там же, 85, 281, 1930, лит.; см. тоже Parhon a. Werner; Underhill u. Jaleski.

[2] Cooke J. V., J. of exper. Med., 12, 45, 1909.

[3] Greenwald I., J. of biol. Chem., 14, 363, 1913.

[4] Jacobson C. L., Amer. J. Physiol., 26, 407, 1910; J. of biol.
Chem., 18, 133, 1914; Carlson A. J. a. Jacobson C., Amer. J. Phy-
siol., 25, 403, 1909, 1910; 28, 133, 1911; Medwedew A., Zschr. physiol.
Chem., 72, 410, 1911; Albertoni P., Arch. intern. Physiol., II,
29, 1912.

[5] Voegtlin C. a. McCallum W. G., J. of Pharmacol., 2,
421, 448, 1911; Carlson A. J. a. Jacobson C. L., Amer. J. Phy-
siol., 28, 133, 1911.

[6] Greenwald I., J. of biol. Chem., 14, 369, 1913; 25, 223, 1916;
67, 1, 1926; Hastings A. B. a. Murray H. A., J. of biol. Chem., 46,
233, 1921; Gross E. G. a. Underhill Fr. P., там же, 54, 105, 1922;
Salvesen H. A., там же, 56, 443, 1923; Inouye T., Amer. J. Physi-
ol., 70, 524, 1924; Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 115, 48, 1926;
Gates Fr., Zschr. a. Grant J. H. B., J. of exper. Med., 45, 115, 1927; Reed
C. I. и сотр., Amer. J. Physiol., 84, 176, 1928; он же, J. of biol. Chem.,
77, 547, 1928; Weaver a. Reed, Comel M., Arch. die Fisiol., 29, 159,
1930; Parhon C. I. et Werner G., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 228,
1930; Bülbring, Albright F. и сотр., J. clin. Invest., 9, 659, 1931.

Возможно, что понижение концентрации ионов Ca в крови и в тканевой жидкости повышает растворимость фосфатов. Плазма повидимому насыщена $Ca_3(PO_4)_2$[1]. В связи с этим при падении концентрации ионов Ca в раствор переходит больше $PO_4$. Возможно, что имеется нарушение выпадения фосфатов в почках.

В мышцах паратиреопривных тетанических животных одни авторы находили нормальное, а другие пониженное количество фосфатов[2]. При тетании у кошек в мышцах понижалось содержание фосфата креатинина (например 30,5 мг% против 65,4 мг%); содержание ортофосфата повышено (например 73,4 мг% P против 27,8 мг%).

Раздражение нервов фарадическим током понижает количество фосфата креатинина и повышает содержание ортофосфата. Возвращение к исходному состоянию после прекращения раздражения протекает у тирео-паратиреопривных животных медленнее и не так полно, как у нормальных[3]. Кости паратиреоидектомированных крыс обычно бедны фосфором[4]; однако Бюльбринг не нашел у молодых крыс понижения содержания фосфора при условии питания пищей, богатой кальцием. У нормальных же крыс при пище, бедной кальцием, наблюдается повышение содержания фосфора. Само по себе повышение уровня фосфатов в крови не является причиной тетании. Экспериментальный подвоз фосфатов[5] поднимает уровень фосфатов крови гораздо выше, чем при паратиреопривной тетании. Между тем тетанические явления не наблюдаются. Поскольку подвоз большого количества фосфатов вызывает падение уровня кальция крови[6], возможно, что увеличение количества фосфатов при паратиреопривной тетании в какой-то мере участвует в понижении уровня кальция.

При паратиреопривной тетании не наблюдается заметного нарушения обмена хлоридов[7]. Содержание хлоридов в крови почти не меняется. Количество бикарбонатов в крови не повышается, хотя первоначально предполагали обратное[1]. Скорее они сохраняются на нормальном уровне или несколько понижаются[2]. Способность плазмы связывать углекислоту не отличается от нормы[3], хотя раньше считали, что она повышается[4]. Таким образом во время судорог резерв бикарбонатов уменьшается и устанавливается не алкалоз, а ацидоз[5]. По одним авторам реакция крови[6] нормальна, по другим—она несколько передвигается в кислую сторону.

---

[1] Underhill F. a. Saiki T., J. of biol. Chem., 5, 225, 1908; Greenwald I., J. of biol. Chem., 14, 363, 369, 1912; он же и Gross J., там же, 66, 185, 217, 1925; Amer. J. Physiol., 28, 103, 1911; Frank и сотр., Ver Eecke A., Arch. internat. Pharmacodyn., 4, 81, 1898; см. также Heubner и др. указ. выше.

[2] Loughridge J. S., Brit. J. exper. Path., 6, 302, 1926; Davenport H. A. и сотр., J. of biol. Chem., 83, 737, 1929.

[3] Imrie C. G. и сотр., J. of Physiol., 75, 366, 1932; 79, 218, 1933; см. также Beznák A. v., Biochem. Zschr., 236, 362, 1931.

[4] Hammett Fr. S., J. of biol. Chem., 72, 527, 1927.

[5] См. Starkenstein E., Biochem. Zschr., 32, 243, 1911; Arch. f. exper. Path., 77, 45, 1914; Greenwald I., J. of Pharmacol., 7, 57, 1915; 11, 281, 1918; Binger C., 10, 105, 1917; Tisdall Fr. F., J. of biol. Chem., 54, 35, 1922; Gates Fr. L. a. Grant J. H. B., J. of exper. Med., 45, 125, 1927.

[6] Binger, Tisdall; см. также Peters J. P. a. D. D. van Slyke, Quantitative clinical Chem., 1, 818, 824, London, 1931.

[7] McCallum a. Voegtlin, Greenwald I., Amer. J. Physiol., 28, 103, 1911; J. of biol. Chem., 14, 363, 1912.

После паратиреоидектомии реакция мочи всеядных становится щелочной[7]. Поскольку, как выше упомянуто, количество бикарбонатов в крови не увеличивается, щелочность мочи повидимому определяется нарушением функции почек; возможно нарушается выделение иона $H_2PO_4$. По выявлению симптомов тетании реакция мочи становится кислой. Одновременно резко повышается выделение с мочой амиака[8], что должно быть является выражением общего ацидоза. Во время паратиреопривной тетании в моче находили молочную, В-оксимасляную и ацетоуксусную кислоты[9].

**5. Водный обмен.** Многие авторы указывают, что при острой паратиреопривной тетании уменьшается количество выделяемой мочи. Повидимому в этом наряду с уменьшением потребления пищи и жидкостей повинно и повреждение паренхимы почек; перед смертью нередко наблюдается олигурия или анурия, а также альбуминурия.

Пока еще нет точных исследований водного обмена при тетании. У крыс[10] паратиреоидектомия не влияет на содержание воды и белка в сыворотке крови. Мышцы паратиреоидектомированных собак содержат нормальное количество воды[1]. С другой стороны, объем красных кровяных телец резко падает[2].

---

[1] Wilson D. W. и сотр., J. of biol. Chem., 23, 89, 123, 1915.

[2] Hastings A. B. a. Murray H. A., J. of biol. Chem., 46, 233, 1921; v. Meysenburg L. a. McCann G. F., J. of biol. Chem., 47, 541, 1921; Wenner W. F. a. Munt Wyler E., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 480, 1927; Parhon C. I. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 613, 1929; Bryan W. R. a. Garrey W. E., Amer. J. Physiol., 98, 194, 1931.

[3] McCann W. S., J. of biol. Chem., 35, 553, 1918.

[4] Ogawa, цит. стр. 248, прим. 5.

[5] Underhill Fr. P. a. Nellius Ch. T., J. of biol. Chem., 48, 557, 1921.

[6] Cruickshank E. W. H., Brit. J. exper. Path., 4, 213, 1923; Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 115, 48, 1926; Hastings a. Murray, Wilson и сотр.

[7] Underhill F. P. a. Saiki T., J. of biol. Chem., 5, 225, 1908; Wilson D. W. и сотр., J. of biol. Chem., 23, 123, 1915; Burns D., Quart. J. exper. Physiol., 10, 361, 1917; Ogawa и др.

[8] Frouin A., C. r. Acad. Sci., Paris, 148, 1622, 1908; C. r. Soc. Biol., Paris, 68, 313, 1910; Underhill Fr. P. a. Saiki T., J. of biol. Chem., 5, 225, 1908; Cooke J. V., J. of exper. Med., 13, 439, 1911; Greenwald J., Amer. J. Physiol., 28, 103, 1911; McCallum et Voegtlin, Ogawa, Bisgaard A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 85, 607, 1921; Falta W. u. Kahn F., Zschr. klin. Med., 74, 108, 1911.

[9] McCallum, Underhill a. Saiki.

[10] Hammett F. S., Amer. J. Physiol., 70, 467, 1926.

У паратиреопривных собак задержано выделение желудочного, кишечного и панкреатического сока, а также и желчи[3]. Секреты эти бедны ферментами. Ухудшение выделения азорубина и увеличение выделения с желчью белков указывают на повреждение паренхимы печени[4].

**6. Ферменты.** После удаления околощитовидных желез (и щитовидной железы) количество инвертазы в кишечном соке понижается, содержание же эрептазы остается неизменным[5]. Аргиназная активность печени паратиреопривных тетанических собак не отличается от активности печени нормальных животных[6]. После удаления эпителиальных телец у человека (вследствие фиброзного остита) уровень фосфатазы в плазме несколько понизился[7].

**7. Теплорегуляция.** Как уже было сказано выше, Болдырев впервые установил, что при тиреопаратиреоидектомии теплорегуляция плотоядных нарушается.

Большинство исследователей полагает, что нарушение теплорегуляции вызывается выпадением функции щитовидной железы; Огава[8] же пришел в своих опытах над крысами к убеждению, что тиреоидектомия не влияет на терморегуляцию. По его данным лишь удаление паращитовидных желез, а не щитовидной железы вызывает резкое повышение или понижение температуры тела животных при соответствующих колебаниях внешней температуры. Блум[9] также считает доказанным влияние паращитовидных желез на теплорегуляцию.

**8. Свертывание крови**[10] не нарушается несмотря на резкое понижение уровня кальция в крови; при смерти от тетании свертывание крови часто бывает даже ускоренным. С другой стороны, Бругер установил резкое понижение скорости свертывания.

---

[1] Davenport H. A. и сотр., J. of biol. Chem., 83, 741, 1929.

[2] Cameron A. T. a. Moorhouse V. H. K., J. of biol. Chem., 65, 687, 1925.

[3] Stoland O. O., Amer. J. Physiol., 33, 283, 1914; Keeton, R. W., там же, 25; Artom C., Arch. di Fisiol., 20, 369, 1922; Loreto C., Arch. ital. Chir., 9, 1169, 1930; см. против—Parhon C. I. et Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 109, 243, 1932.

[4] Kim M. K., Trans. jap. path. Soc., 18, 383, 1928; Acta med., Keijo, 12, 203, 1929.

[5] Sunzeri G., Arch. di Fisiol., 23, 509, 1925.

[6] Beznák A. v. u. Szeöke K., Biochem. Zschr., 239, 159, 1931.

[7] Hunter D., Lancet, I, 879, 947, 999, 1930; Brit. J. Surg., 19, 203, 1931; см. также Kay H. D., Physiol. Rev., 12, 384, 1932.

[8] Ogawa Sh., Arch. f. exper. Path., 109, 300, 1925.

[9] Blum F., Studien über die Epithelkörperchen, Jena, 1925.

[10] Koch W. F., J. of biol. Chem., 15, 43, 1913; Simpson S. a. Rasmussen A. T., Quart. J. exper. Physiol., 10, 145, 1916; Hastings a. Murray, Blum, Brougher J. C., Amer. J. Physiol., 87, 221, 1929.

**9. Патологоанатомическая картина**[1]. При острой паратиреопривной тетании на секции часто обнаруживают гиперемию и распад слизистых оболочек[2] пищеварительного канала носовых полостей, дыхательных и мочевыводящих путей, матки и соединительной оболочки глаз. Паренхима печени[3] и поджелудочной железы часто повреждена. Аппарат Гольджи печеночных клеток часто резко уменьшен[4]. Часто наблюдаются дегенеративные изменения почечной паренхимы[5], которые перед смертью часто проявляются в виде альбуминурии[6]. В центральной нервной системе была обнаружена капилярная гиперемия и дегенеративные изменения клеток[7].

### б) Хроническая недостаточность паращитовидных желез

Если при паратиреоидектомии случайно остается акцессорная ткань околощитовидных желез или если околощитовидные железы удаляются не полностью, иногда наряду с острой тетанией развивается состояние хронической относительной недостаточности паращитовидных желез, которое характеризуется готовностью к тетании. Внешние обстоятельства могут выявить латентную тетанию, которая до того выражалась лишь в повышенной возбудимости двигательных нервов и легких спазмах мышц (например спазм m. masseter). Кроме того при относительной недостаточности околощитовидных желез в молодом возрасте отмечаются нарушения роста скелета.

Пока не имеется точных указаний о том количестве ткани околощитовидных желез, которое, с одной стороны, предохраняет от смертельной тетании, а с другой—еще вызывает расстройства роста. Эрдгейм[8] провел ряд частичных удалений желез у крыс. При разрушении обеих желез у 24 животных у 22 наблюдалась тетания; при оставлении половины одной из желез из 4 животных 2 заболевали лишь очень легкой тетанией. При удалении лишь одной железы из 8 животных 5 оставались здоровыми, а остальные 3 заболевали очень легко. При удалении одного или двух эпителиальных телец у кошек и собак не наблюдалось ни тетанических явлений ни изменения уровня кальция в сыворотке[1] (сравни рис. 38).

---

[1] См. у Herxheimer G., Hdb. spez. path. Anat. Hist., 8, 520, 1926.

[2] Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 43, 843, 1891; Spadolini I., Arch. di Fisiol., 22, 339, 1925; 25, 566, 1927; Boll. Soc. ital. Biol sper., 3, 768, 1928; Elkourie L. A. a. Larson E., Amer. J Physiol., 87, 124, 1928 и др.; Loreto.

[3] Delitala F., Arch. ital. de Biol., Pisa, 49, 109, 1908; Morel L. a. Rathery F., C. r. Soc. Biol., Paris, 72, 590, 1912; 74, 28, 1913; J. Physiol. et Path. gén., 14, 901, 1912; Blum, Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., II, 256, 1919.

[4] Ikeda M., Arb. med. Univ. Okayama, 3, 347, 1932.

[5] Blum, Coronedi G., Arch. ital. de Biol., Pisa, 49, 39, 1908. Hofmeister F., Etsch. Wschr., 354, 1896.

[6] Coronedi, Hofmeister, Vassale G. e. Generali F., Arch. ital. de Biol., Pisa, 25, 459, 1896 и др.

[7] Blum, Vassale G. e. Donaggio A., Arch. ital. de Biol., Pisa, 27, 124, 1897; Cley, Edmunds W., Proc. Soc. Exper. Biol. A. Med., 5, Neur. Sect., 179, 1912; дальн. лит. у Biedl A., Inn. Sekr., 3 Aufl., 1, 160, 1916; Hammett F. S., Amer. J. Physiol., 56, 196, 1921, лит.

[8] Erdheim J., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 16, 632, 1906.

У крыс была подробнее изучена задержка роста скелета[2] при относительной недостаточности околощитовидных желез. По Гемметсу эта задержка более выражена у самок, чем у самцов. Одновременное удаление щитовидной железы усиливало задерживающее влияние паратиреоидектомии. У совсем юных животных задерживающее влияние паратиреоидектомии менее выражено, чем у старших. Периоды резкой задержки роста чередуются с фазами усиленного роста. Данные о совершенстве обызвествления костей расходятся. По Эрдгейму и др.[3] обызвествление кости, вновь образованной в период физиологической перестройки костей, не удовлетворительно, но другие исследователи[4] нашли вполне нормальное обызвествление. При химическом анализе содержания кальция в костях Огава[5] нашел пониженные количества. Среднее содержание кальция в свежих костях 11 нормальных животных равнялось 16,5%; у 5 же тетанических животных, которым 2—8 дней назад была произведена паратиреоидектомия, среднее содержание кальция равнялось 12,73%, а у 3 животных, оперированных 20—45 дней назад,—14,6%.

Исследования Бюльбринга над молодыми растущими крысами показали, что изменение содержания кальция (и фосфора) в пище дает изменчивые результаты анализов кальция в костях. В то время как при обычной пище уменьшение содержания кальция (в сухих и обезжиренных костях) ясно выражено, паратиреоидектомия не усиливает обеднения костей кальцием, возникающего вследствие кормления пищей, бедной известью; при пище, бедной кальцием, содержание кальция было скорее выше, чем у так же питаемых контрольных животных.

---

[1] Weiss A. G. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 12, 1931; см. также Marine D., J. of exper. Med., 19, 89, 1914; Dragstedt L. R. a Sudan A. S., Amer. J. Physiol., 77, 296, 307, 314, 321, 1926.

[2] Iselin H., Dtsch. Zschr. Chir., 93, 494, 1908; Morel L., C. r. Soc. Biol Paris, 67, 780, 1909; Erdheim J., Frankf. Zschr. Path., 7, 175, 1911; Hammett F. S., Amer. J. Physiol., 63, 218, 1922; 68, 1, 1924; 70, 259, 1924; 76, 69, 1926; 81, 349, 1927; Endocrinol., 10, 29, 1926; J. exper. Zool., 39, 465, 1924; 47, 95, 1927; Blum F., Pfl. Arch., 208, 318, 1925; Studien и т. д., Jena, 1925; Asher D. W. a. Jones J. H., J. of biol. Chem., 100, 333, 1933.

[3] Erdheim J., Frankf. Zschr. Path., 7, 175, 1911; Leopold J. S. u. Reuss A. v., Wien. klin. Wschr., 1243, 1908; Hammett F. S., J. of biol. Chem., 72, 505, 1927.

[4] Hohlbaum J., Beitr. path. Anat., 53, 91, 1912; Jovane A. e Vaglio R., Pediatria, 18, 709, 1910.

[5] Ogawa Sh., Arch. f. exper. Path., 109, 83, 1925.

Кости паратиреопривных животных гистологически почти не изменены. Количество остеобластов скудно, остеокласты лишь изредка встречаются в гистологической картине.

При недостаточности околощитовидных желез на месте искусственных переломов костей[1] мозоль образуется с трудом. Вес массы костной мозоли понижен, хрящевая консистенция мозоли сохраняется дольше обычного, количество воды в мозоли резко повышено, а содержание кальция понижено. Так например Огава нашел во влажной массе костной мозоли контрольных животных 5,3—8,2% CaO, а у паратиреоидектомированных животных—лишь 1—2%.

Дальнейшим выражением связи функции околощитовидных желез с известковым обменом в обызвествляющихся тканях являются нарушения образования зубов[2] при хронической недостаточности эпителиальных телец. Эрдгейм впервые заметил, что на вогнутой стороне резцов грызунов появляются белые пятна. Зубы становятся хрупкими. Зубная ткань, вырастающая после отламывания части зуба, также ненормально хрупка. Гистологическое исследование дает объяснение этой хрупкости. Одонтобласты атрофированы. Образуемый ими дентин не обызвествляется или обызвествляется лишь несовершенно. Белые пятна зависят от задержки образования эмали.

Нарушения образования зубов наблюдаются в периоды, когда особенно резко задерживается рост всего тела[3].

Часто наблюдалось образование двусторонней катаракты[4], которая развивается в форме слоистого бельма. Иногда проявляются трофические расстройства в роговице[5], выражаю-

---

[1] Canal A., Arch. Sci. med., 34, 163, 1910; Morel L., C. r. Soc. Biol., Paris, 67, 780, 1909; Erdheim, Boez L., C. r. Soc. Biol., Paris, 82, 447, 1919; Dieterich H., Arch. klin. Chir., 136, 387, 1925; Chand- ler S. B., Anat. Rec., 35, 7, 1927; Ross D. E., Arch. Surg., 16, 679, 1930; Shelling D. H, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 306, 1930; Hyodo S., Mitt. med. Fak., Tokyo, 46, 1327, 1932.

[2] Erdheim J., Münch. med. Wschr., 1282, 1906; Frankf. Zscrh. Path., 7, 175, 238, 295, 1911; Iselin F., Dtsch. Zschr. Chir. 93, 494, 1908; Pfeiffer a. Mayer, Toyofuku T., Frankf. Zschr. Path., 7, 249, 1911; Hohlbaum, Blum, Farner u. Klinger, Ikuta N., Acta medicin., Keijo, II, 35, 1928; Hammett F. S., Amer. J. Physiol., 62, 197, 1922; 70, 259, 1924; 81, 349, 1927; Bülbring.

[3] Hammett.

[4] Erdheim J., Münch. med. Wschr., 1282, 1906 и сообщ. Grenz- geb., Med. u. Chir., 16, 632, 1906; Iversen T., Arch. internat. Chir., 6, 255, 1913; Adler D. u. Thaler H., Zschr. Geburtsh., 62, 194, 1908; Luckhardt A. B. u. Blumenstock J., Amer. J. Physiol., 63, 409, 1923; Dragstedt L. R. и сотр., там же, 69, 477, 1924; Blum и др. (Лит. у Siegrist A., Der Graue Altersstar. Urban u. Schwarzenberg, 1928); см. также Cole L., Lancet, 208, 13, 1930; Jung A., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 101, 1930; Edmunds W., Proc. roy. Soc. med. Sec. Ophthal., 9, 53, 1915.

[5] Blum.

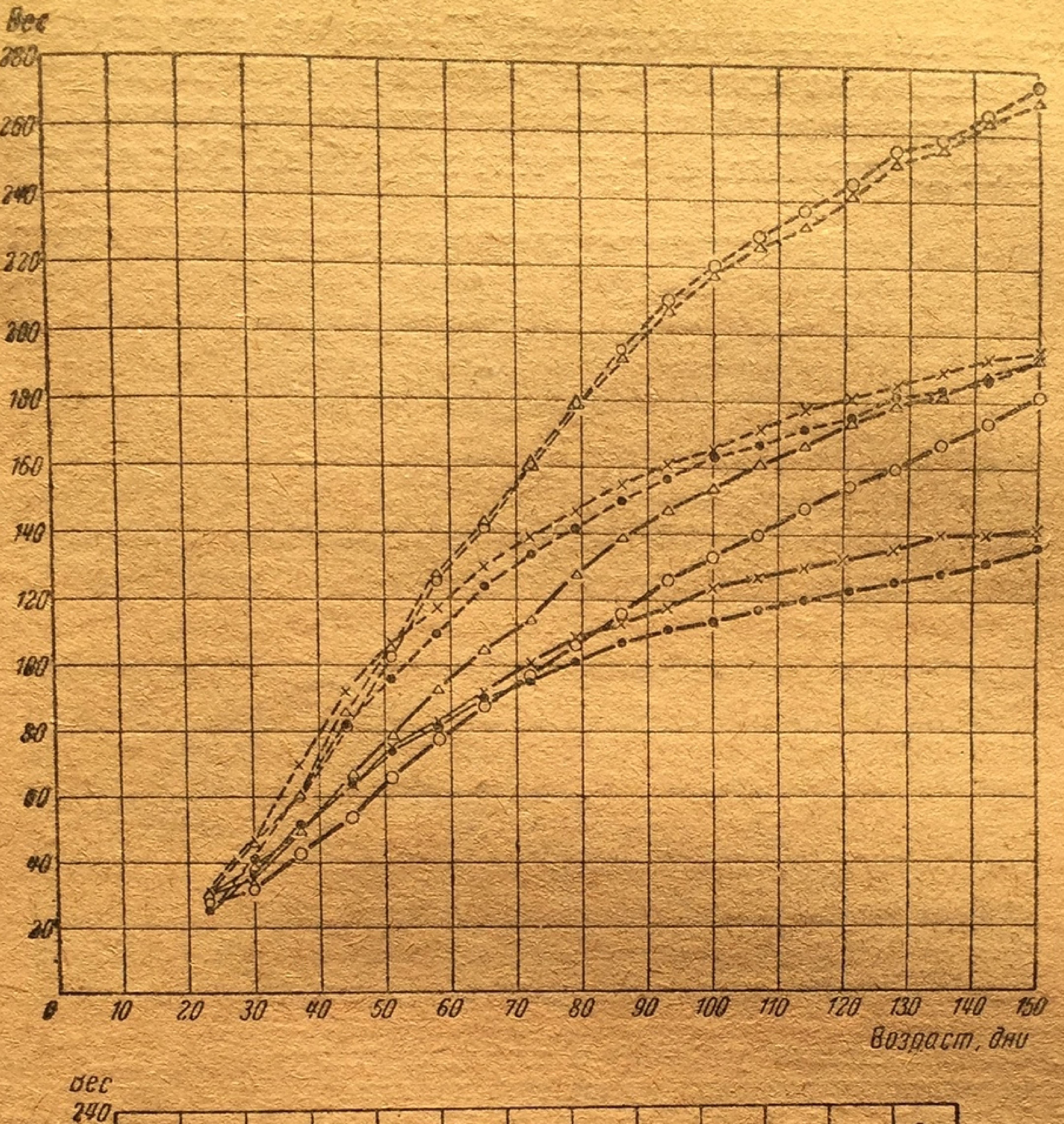


Рис. 40. Крысы. Влияние паратиреоидектомии (паратир) или одновременное пара- и тиреоидектомия (типар) на рост самцов и самок крыс. Начало кривой обозначает рост тела в граммах (ордината) и возраст животных (абсцисса) в день операции (по Гаммету).

щиеся в помутнении последней. Некоторые авторы отмечают также выпадение волос[1] и нарушения в образовании ногтей[2]. Влияние хронической недостаточности паращитовидных желез на обмен должно быть еще изучено подробнее. Как и следовало ожидать, прирост веса растущих паратиреоидектомированных крыс резко понижен вследствие задержки роста скелета[3]. Еще не известно, изменяется ли обмен и независимо от задержки роста тела.

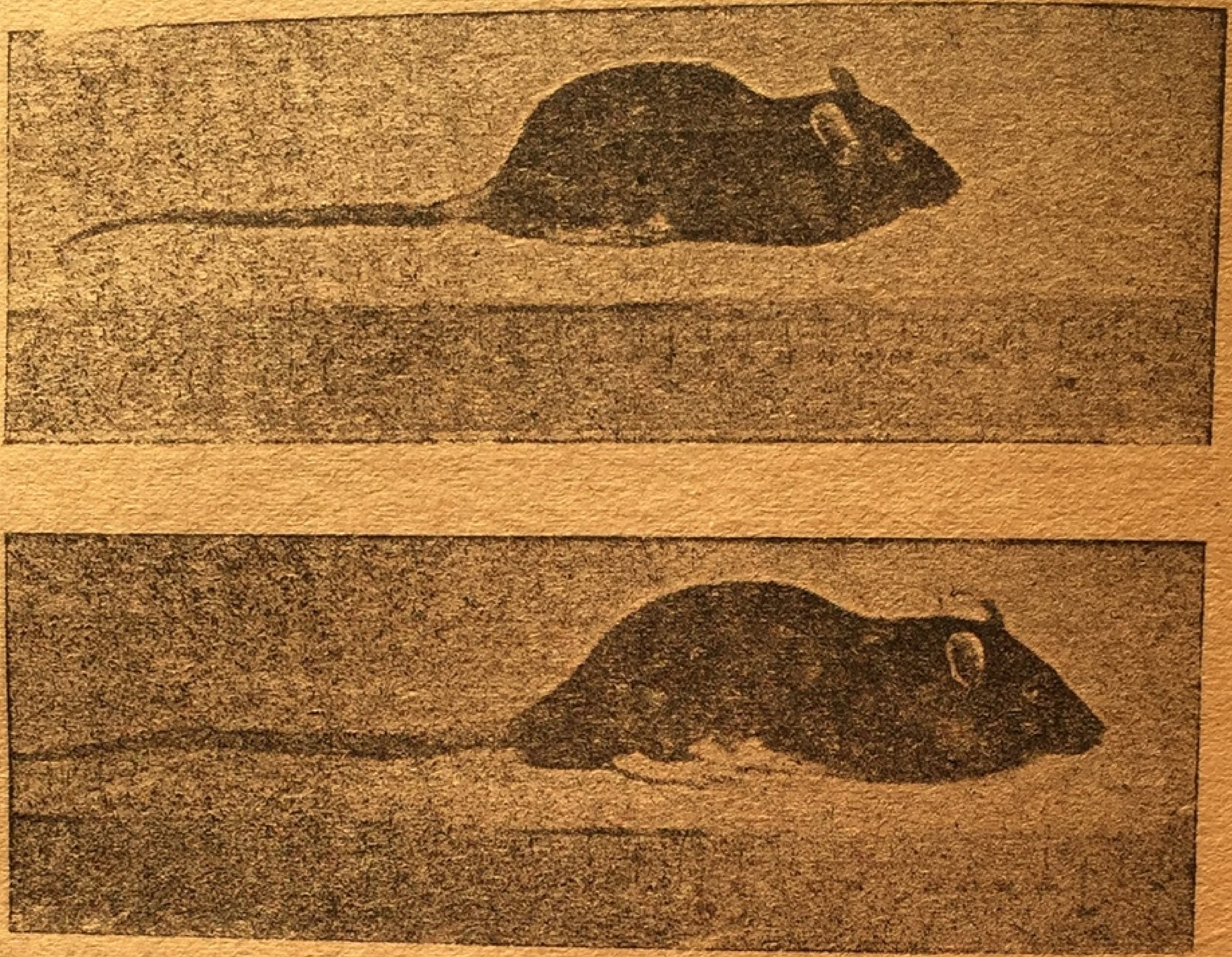


Рис. 41. Последствия удаления эпителиальных желез на рост. Вверху паратиреоидектомированная крыса того же помета. Вес в день операции 75 г. Контроль 76 г., через 6 недель 97 г. Контроль 126 г, через 3 месяца 120 г. Контроль 175 г (Тренделенбург и Бюльбринг).

## VII. ВОЗДЕЙСТВИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ НА ПАРАТИРЕОПРИВНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

**1. Подвоз солей.** Независимо друг от друга Парон и Уречиа[4], а также Мек Каллум и Фегтлин[5] открыли, что подвоз солей кальция прекращает тиреопривную тетанию и может сохранить жизнь. Другие исследователи[1] также отметили исчезновение повышенной возбудимости нервов, фибрилярных мышечных подергиваний и судорог; при подвозе достаточных количеств кальциевых солей поведение животных ничем не отличается от нормы.

---

[1] Adler u. Thaler, Blum, Pfeiffer u. Mayer, Shelling D. H., J. of biol. Chem., 96, 195, 1932.

[2] Shelling.

[3] Thompson R. Z. и сотр., J. of exper. Med., 21, 125, 1909; Bülbring, Hammett F. S., Amer. J. Physiol., 63, 218, 1922/23; 76, 69, 1926.

[4] Parhon C. et Urechia C., C. r. Soc. Biol., Paris, 64, 622, 1908.

[5] MacCallum W. G. a. Voegtlin C., J. of exper. Med., II, 118, 1908; J. of Pharmacol., 2, 421, 1911.

Внутривенные вливания почти мгновенно прекращают явления тетании; однако в соответствии лишь с временным повышением уровня кальция крови тетания вновь проявляется через несколько часов после впрыскивания. Повторные вливания дают тот же результат.

Указания отдельных авторов на то, что лечение солями кальция лишь удлиняет жизнь паратиреопривных животных, но не может ее сохранить на долгое время[2], повидимому зависят от применения недостаточных доз. При вливании достаточно больших количеств можно на очень длительное время предупредить возникновение тетании[3].

Паратиреопривным собакам надо ежедневно давать несколько граммов кальциевых солей на килограмм веса[4]. Кроме хлоридов действуют карбонаты, нитраты, ацетаты и глюконаты[5] (но не фосфаты).

Соли стронция[6] также являются противосудорожным препаратом; очевидно ионы стронция могут возместить недостающие ионы кальция, но действие их значительно слабее, чем у кальция.

Не выяснено, имеет ли значение какой-либо иной механизм действия стронциевых солей на судороги. По Комелю[7] паратиреопривная тетания собак может улучшаться лишь от токсических доз солей стронция. Продолжительность жизни не удлиняется. Благодаря своему наркотическому действию соли магния[1] (как и судороги другой этиологии) ослабляют паратиреопривные судороги. Однако животные, леченные солями магния, ведут себя не нормально, а проявляют признаки общего наркоза. Повторный внутрибрюшинный подвоз сульфата магния (5 см$^3$ 1% magnesia sulfurica crystalisata через каждые 5 часов) может предохранить паратиреопривных крыс от смерти вследствие острой тетании. Через неделю впрыскивания могут быть прекращены, так как за это время в организме животных образовалось достаточно компенсаторной ткани паращитовидных желез, чтобы предохранить их от острой тетании[2].

---

[1] Marine D., J. of exper. Med., 19, 1913; Underhill F. P. a. Blatherwick N. R., J. of biol. Chem., 19, 119, 1914; Frouin A., C. r. Acad. Sci., Paris, 158, 1662, 1909; C. r. Soc. Biol., Paris, 72, 249, 1912; Carlson A. J. a. Jacobson Cl., Amer. J. Physiol., 28, 133, 1911; Arthur M. et Schafermann M., Arch. Physiol. et Path. gén., 12, 177, 1910; Edmunds W., J. of Path., 14, 288, 1910; 16, 481, 1912; Biedl A., Inn. Sekr., 4 Aufl., T. I, 303, 1922; Inouye T., Amer. J. Physiol., 70, 524, 1924; Salvesen H. A., J. of biol. Chem., 56, 443, 1923; Dragstedt L. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 477, 1924; Blum F., Studien, 1925; Bülbring, Shelling.

[2] Parhon a. Urechia, Marine, Arthur u. Schafermann.

[3] Frouin, Luckhardt A. B. a. Goldberg B., J. Amer. med. Assoc., 80, 79, 1923; Salvesen K. A., J. of biol. Chem., 56, 443, 1923.

[4] Dragstedt L. R. a. Sudan A. C., Amer. J. Physiol., 77, 296, 1926.

[5] Bourns E., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 546, 1932.

[6] Voegtlin a. Mac Callum Carlson a. Jacobson; Berkeley W. N. a. Beebe S. P., J. of exper. Med., II, 118, 1909; Dragstedt a. Sudan, Dragstedt L. R., Amer. J. Physiol., 72, 205, 1925; Swingle W. W. a. Wenner W. F., Amer. J. physiol., 72, 205, 1925.

[7] Comel M., Arch. di Fisiol., 29, 159, 1930.

В нетоксических дозах соли бария не действуют антагонистически[3]. Не действительны и соли калия. Соли натрия[3] при условии дачи их в гипертоническом растворе временно прекращают судороги, хотя повышенная возбудимость нервов сохраняется. Соли лантана и тория действуют слабо[4]. Соли кадмия не действуют[5].

**2. Ацидоз.** Все меры воздействия, меняющие кислотно-щелочное равновесие в направлении ацидоза, ослабляют тетанию. После подвоза соляной кислоты[6] во время вдыхания углекислоты[7] (которое ведет к повышению уровня молочной кислоты в крови), а также после дачи хлористого амония[8] (хлористый амоний действует ацидотически, так как $NH_4$ переводится в нейтральную мочевину) судороги прекращаются. Это действие явно основано на усиленной мобилизации кальция, которая наблюдается при всяком ацидозе, и на улучшении диссоциации кальция в жидкостях организма вследствие понижения содержания в них фосфора. Ацидоз, возникающий вследствие повреждения почек ураном, также задерживает паратиреопривную тетанию[9].

Подвоз щелочей способствует тетании вследствие понижения концентрации ионов кальция[10].

Как известно, гипервентиляция, как впервые доказали Вернон и Гендерсон, вызывает у здоровых индивидуумов тетанические явления[1]. Несомненно гиперпное, часто наблюдаемая у паратиреопривных животных, способствует тетании. Это повидимому зависит от того, что изменение концентрации водородных ионов затрудняет диссоциацию солей кальция вследствие повышенного выделения углекислоты через легкие.

---

[1] Frouin, MacCallum a. Voegtlin, Berkeley a. Beebe, Blum; он же и Binswanger F., Weit. Studien u. d. Epithelkörp., Jena, 1927; Jung Fr. T. a. Cook F., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 586, 1927; Wenner W. F., Amer. J. Physiol., 81, 392, 1927.

[2] Jung a. Cook.

[3] MacCallum a. Voegtlin, Carlson u. Jacobson, Wenner.

[4] Frouin A., C. r. Soc. Biol., Paris, 68, 313, 1910.

[5] Wenner.

[6] MacCallum a. Voegtlin, Greenwald I., J. of biol. Chem., 67, 1, 1926; Wilson D. W., J. of biol. Chem., 21, 169, 1915.

[7] Swingle W. W. и сотр., Physiologic. Zool., I, 172, 1928; Bryan W. R. a. Carrey W. E., Amer. J. Physiol., 98, 194, 1931.

[8] Boyd T. E. и сотр., Amer. J. Physiol., 77, 225, 1926; Wenner W. F., Amer. J. Physiol., 81, 612, 1927.

[9] Swingle W. W., Physiol. Zool., 496, 1928.

[10] Wilson и сотр. и др.

Ухудшение тетании вследствие гипервентиляции особенно выражено у собак[2], у которых каждое повышение температуры тела вызывает резкое учащение дыхания. Хотя охлаждение[3] обычно способствует тетании, в этих случаях холодная ванна, устраняя гипервентиляцию, прекращает приступ тетании.

**3. Кровопускание, переливание крови и пр.** Обильное кровопускание на некоторое время устраняет повышенную двигательную возбудимость и явления тетании. Это обстоятельство не может служить обоснованием для теории интоксикации, так как после кровопускания уровень кальция в крови поднимается[4].

Переливание нормальной крови или сыворотки ослабляет тетанию. После диализа с жидкостью, бедной кальцием, кровь теряет это свойство[5], следовательно благоприятный эфект переливания зависит от кальциевых соединений крови. Повторные вливания очень больших количеств рингеровского раствора в вену паратиреопривной тетанической собаки устраняют тетанию и сохраняют жизнь; действие это пока необъяснимо, так как оно проявляется и при применении раствора, свободного от кальция[6].

**4. Питание.** Высокое содержание в пище фосфатов[7] способствует возникновению тетании.

Это действие отчасти может быть объяснено повышением содержания фосфатов в сыворотке. Шеринг показал, что у паратиреопривных крыс (но не у нормальных животных) высокое содержание фосфатов в пище быстро приводит к анорексии, при которой усвоение кальция недостаточно даже при пище, богатой кальцием. Вследствие этой анорексии не только ухудшаются тетанические явления, но наблюдается значительное падение веса. Она вызывается орто-и пирофосфатами, но не метафосфатом и гипофосфатом (неизвестно, зависит ли это от того, что обе последние соли плохо всасываются, или от того, что они биологически неактивны).

---

[1] Vernon H. M., J. of Physiol., 38, 18, 1909; Henderson Y., Amer. J. Physiol., 25, 310, 1909; Hill L. a. Flack M., J. of Physiol., 40, 33, 1910; Collip J. B. a. Backus G. L., Amer. J. Physiol., 51, 568, 1920, Grant S. B. a. Coldmann A., там же, 52, 209, 1920 и др., Paton D. N. a. Findlay L., Quart. J. exper. Physiol., 10, 310, 1917.

[2] Bryan a. Garrey.

[3] См. Dragstedt L. R., Physiol. Rev., 7, 499, 1927.

[4] Swingle W. W. a. Wenner W. F., Amer. J. Physiol., 75, 372, 1925; Parhon C. I. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 437, 1930; см. также Cheymol J. et Quinquaud A., Sang 6, 10, 1004, 1932.

[5] MacCallum W. G. и сотр., J. of exper. Med., 20, 149, 1914; см. также Jacobson Cl., Amer. J. Physiol., 30, 47, 1912; Parhon C. I. et Derevici H., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 37, 1929.

[6] Luckhardt A. B. a. Rosenblum Ph. J., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 19, 129, 1921.

[7] Greenwald I., J. of biol. Chem., 59, 329, 1924; 61, 649, 1924; 67, I, 1926; Shelling D. H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 301, 1930; J. of biol. Chem., 96, 195, 1932; см. также Starkenstein.

Многие исследователи указывают, что кормление мясом усиливает тетанические явления, повышенную возбудимость нервов и судороги[1], так как количество кальция, подвозимое с мясом, сравнительно невелико[2]. Но способность мяса усиливать тетанию повидимому зависит не только от недостатка кальция. Возможно здесь имеет значение относительно высокое содержание фосфора[3]. Предположение, что в организме паратиреопривных животных из белков образуются ядовитые вещества (гуанидин)[4], экспериментально не доказано. Кормление мясом не усиливает тетании у крыс[5].

С другой стороны, соответствующая диета может устранить возникновение судорог у плотоядных. По Блюму и др.[6] обильное кормление молоком устраняет судороги и сохраняет жизнь. По Блюму профилактическим действием обладает кровь нормальных животных, принятая внутрь. По его данным кровь паратиреопривных животных не обладает этим свойством. Поэтому он заключает, что защитное свойство крови и молока зависит от содержания в них прогормона паращитовидных желез.

Однако многие исследователи[7] не смогли убедиться в правильности предположения Блюма. Возможно, что питание кровью и молоком предупреждает тетанию, изменяя кальциевый баланс организма еще не вполне выясненным образом[8].

Кормление молоком, лишенным кальция, не предохраняет от тетании[9]. По Блюму и Бинсвангеру уровень кальция поднимается после «профилактической пищи»; по Парону и его сотрудникам[10]—после профилактических впрыскиваний молока.

---

[1] Eiselsberg A. v., Arch. klin. Chir., 49, 207, 1895; Breisacher L., Arch. f. Physiol., 509, 1890; Marine D., J. of exper. Med., 19, 89, 1914; Massaglia A. C., Endocrinol., 5, 309, 1921; Salvesen, Paton a. Findlay, Blum, Sinelnikoff E. J., Pfl. Arch., 207, 351, 1924; Dragstedt L. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 65, 303, 1923 и др.

[2] Salvesen H. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 24, 1923.

[3] Greenwald I., J. of biol. Chem., 67, I, 1926.

[4] Sinelnikoff, Dragstedt L. R. a. Peacock S. C., Amer. J. Physiol., 70, 424, 1926.

[5] Hammett F. S., Amer. J. Physiol., 63, 151, 1922—1923.

[6] Blum F., Pfl. Arch., 208, 318, 1925; Studien über die Epithelkörperchen, Jena, 1925; он же и Binswanger F., Weit. Stud. ü. d. Epithelkörp., Jena, 1927; Salvesen, Massaglia; см. против Dragstedt L. R. a. Sudan A. C., Amer. J. Physiol., 77, 296, 1926.

[7] Greenwald I., Pfl. Arch., 218, 169, 1927; Koehler M., Biochem. Zschr., 175, 27, 1926.

[8] Greenwald I., Vortr. physiol. Kongr., Stockholm, 1926.

[9] Salvesen.

[10] Parhon C. I. et Derevici H., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 37, 1929.

Сальвезен не отмечает повышения содержания кальция в крови после молочной диеты.

По Драгштедту и его сотрудникам[1], а также по другим авторам кормление большими количествами лактозы или галактозы с уверенностью тормозит паратиреопривную тетанию плотоядных.

Драгштедту предполагает, что лечение лактозой предупреждает образование протеолитическими бактериями токсических веществ в кишечнике. Однако более вероятно, что защитное действие связано с кислой реакцией кала после кормления хлебом, молоком и лактозой[2]. Таким образом эта пища повидимому вызывает ацидоз, кроме того она бедна фосфатами[3].

По Инуйсэ при кормлении лактозой происходит повышение уровня кальция крови, но Франк и его сотрудники[4] отрицают этот факт. Гринвальд и Гросс[5] предполагают, что подвоз лактозы приносит пользу только при одновременной даче больших количеств кальция и что он действует путем изменения кальциевого обмена. Подвоз декстрозы также несколько задерживает тетанию у паратиреопривных животных повидимому вследствие понижения количества фосфатов в крови[6].

Тетания усиливается при замедлении продвижения пищи по желудочно-кишечному каналу[7]; механизм этого действия еще не выяснен. Удаление толстых кишок у паратиреопривных собак[8] ослабляет, но не устраняет тетанических явлений. Неизвестно, каким образом кормление большими количествами каолина[9] задерживает тетанию.

Паренхима печени выделяет большие количества кальция в желчь. Перевязка желчного протока устраняет эти потери кальция и смягчает течение тетании у паратиреопривных собак[10].

---

[1] Dragstedt L. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 64, 424, 1923; 65, 368, 1923; 70, 424, 1926; Inouye T., там же, 524; см. также McCullagh E. P. a. McCullagh D. R., J. Labor. a. clin. Med., 17, 754, 1932.

[2] Dragstedt L. R. a. Peacock S. C., Amer. J. Physiol., 70, 424, 1926.

[3] Greenwald I., J. of biol., Chem., 67, 1, 1926; см. также Shelling.

[4] Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 115, 48, 1926.

[5] Greenwald I. a. Gross J., J. of biol. Chem., 82, 531, 1929.

[6] Reed C. J., Amer. J. Physiol., 85, 402, 1928; 89, 230, 1929; Ellis M. M., Biochemic. J., 22, 940, 1928; см. также Underhill F. P. a. Blatherwick N. R., J. of biol. Chem., 19, 119, 1914.

[7] Dragstedt L. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 65, 503, 1923.

[8] Oldberg S. E. a. Walsh E. L., Amer. J. Physiol., 85, 531, 1928; Tsai Ch. u. Hsu F. Y. по Ber. Physiol., 51, 517, 1929.

[9] Dragstedt L. R., Amer. J. Physiol., 72, 205, 1925; он же и сотр., там же, 77, 314, 1926; см. также Larson E. et Elkourie L. A., там же, 83, 231, 1927.

[10] Brougher J. C., Amer. J. Physiol., 86, 39, 1928; см. также Buchbinder W. C. u. Kern R., Arch. int. Med., 41, 754, 1928; Tsai a. Hsu.

**5. Облученный эргостерин и свет.** Подвоз облученного эргостерина оказывает резко выраженное влияние на тетанию у животных, лишенных паратиреопривных желез. В противоположность указаниям Гесса и его сотрудников[1], согласно которым облученный эргостерин не может вызвать повышения уровня кальция в крови паратиреопривных собак, несомненно можно приостановить падение уровня кальция в крови паратиреопривных животных дачей рыбьего жира[2], а также облученного эргостерина и этим предупредить тетанию[3]. Непрерывным добавлением облученного эргостерина к пище можно устранить не только резкое падение веса, наступающее у взрослых крыс после паратиреоидектомии при пище, бедной кальцием, но и вообще готовность этих животных к тетании. При соответствующей дозировке можно поддерживать в течение

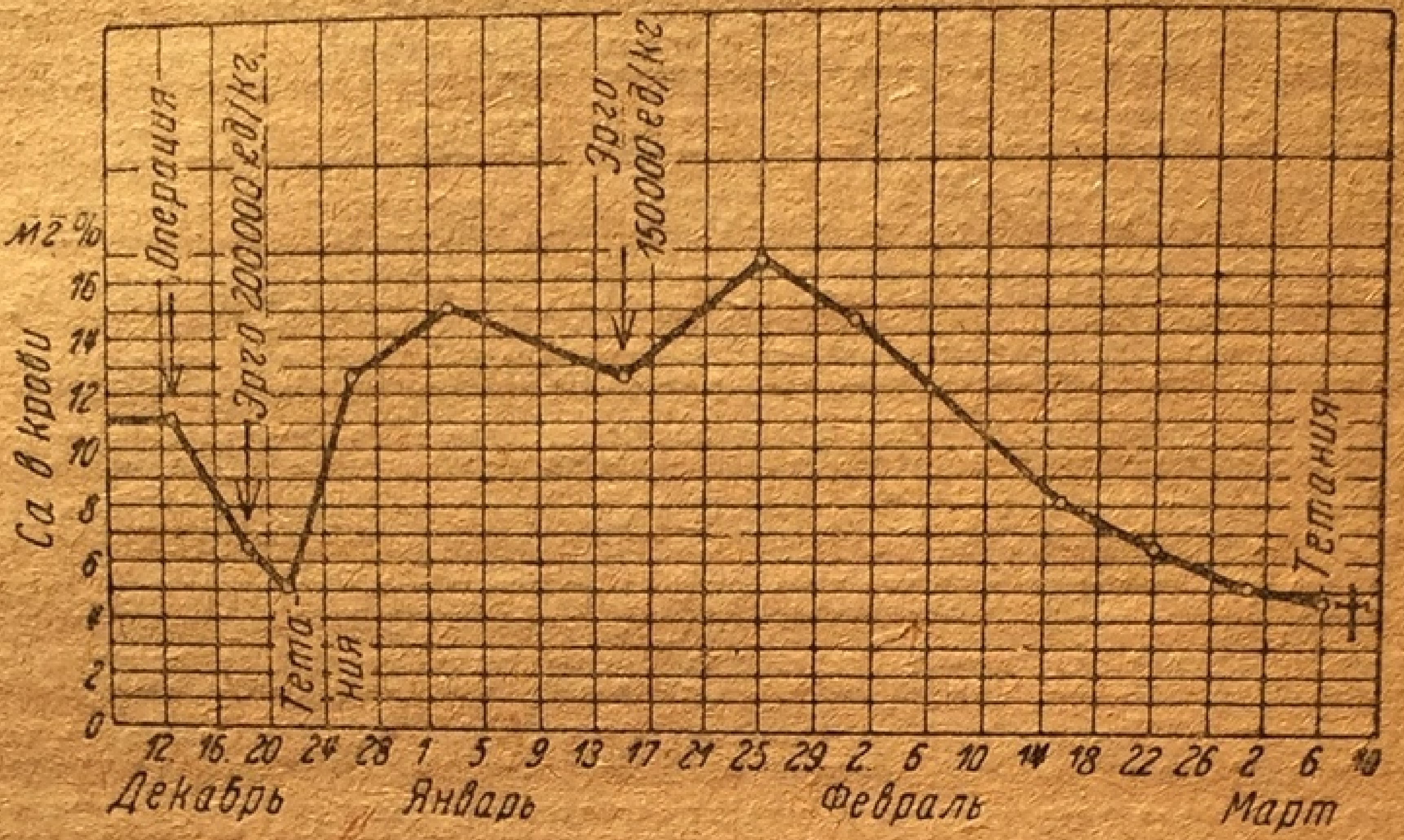


Рис. 42. Влияние облученного эргостерина на содержание кальция в крови и на течение тетании после паратиреоидектомии. Собака—22 кг, 18/XII и 15/I было впрыснуто 200 000 и 150 000 крысиных единиц витамина D на килограмм. Два месяца после полной паратиреоидектомии собака была еще вполне здорова (Демоль и Крист).

---

[1] Hess A. F. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 555, 1929.

[2] Jones J. H., J. of biol. Chem., 70, 647, 1926; Brougher J. C., Amer. J. Physiol., 84, 583 1928.

[3] Brougher J. C., Amer. J. Physiol., 86, 538, 1928; 87, 221, 1928;
Greenwald I. a. J. Gross, J. of biol. Chem., 82, 505, 1929;
Urechia C. J. et Popoviciu G., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 405, 1928;
Demole W. u. Christ A., Arch. f. exper. Path., 146, 361, 1929;
он же и Fromherz, там же, 347; Comel M., Arch. di Fisiol., 29,
123, 1930; Ganfini G., Boll. Soc. ital. Biol. sper., 5, 953, 1930; Holtz
F. u. Schreiber E., Zschr. physiol. Chem., 1911, 1930; Shelling
D. H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 303, 1930 a. J. of biol. Chem., 96,
215, 1932; Spies J. W. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 527,
1931; Lesné E. и сотр., J. Physiol. et Path. gén., 29, 742, 1931; Che-
ymol J. et Quinquaud A., J. Pharm., 16, 190, 1932; Spreter
T. v., Zschr. exper. Med., 85, 19, 1932; Brand Th. v. и сотр., Arch. exper.
Path., 167, 113, 1932; Schultzer P., Ugeskr. Laeg. (датск.), 94,
485, 1932; Asher D. W. a. Jones J. H., J. of biol. Chem., 100, 333, 1933;
Jones J. H., там же, 343; Kozelka F. L. и сотр., там же, 715.

месяцев вес тела и уровень кальция в крови на нормальном уровне[1].

После паратиреоидектомии большие дозы облученного эргостерина могут сохранять жизнь в течение недели. Повторная дача эргостерина имеет то же действие, однако после наступления судорог влияние эргостерина становится менее определенным. У паратиреопривных собак внутренние органы обызвествляются после дачи эргостерина сильнее, чем у нормальных животных. Благоприятное воздействие на тетанию продуктов облучения эргостерина повидимому не параллельно их антирахитическому влиянию[2].

Облучение животных до операции ультрафиолетовыми лучами[3] благоприятно влияет на явления выпадения функций паращитовидных желез, но оно не может сохранить надолго жизнь. Несомненно действие ультрафиолетовых лучей сводится к эргостериновому эфекту.

**6. Прочие факторы.** Среди прочих факторов, способствующих возникновению судорог, упомянем следующие. Мышечная работа[4] усиливает тетанические явления у тирео-паратиреопривных животных. Повышение внешней температуры[5] благоприятствует возникновению судорог. Многие яды[6], например гистамин, гуанидин[7], вызывают или усиливают судороги у паратиреопривных животных. О влиянии течки, беременности и лактации на тетанию смотри ниже стр. 289.

## VIII. ПОДВОЗ ГОРМОНА ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

### а) Беспозвоночные животные

После повторных впрыскиваний гормона Коллипа ракам (astacus fluviatilis) известковые конкременты в стенках желудка этого животного увеличиваются в весе. До сих пор не удалось с уверенностью доказать определенное воздействие на содержание извести в конкрементах[8].

---

[1] Shelling D. H., J. of biol. Chem., 96, 215, 1932.

[2] Holtz u. Schreiber, Brand и сотр., Popoviciu G. u. Nitzescu J. J., Zschr. exper. Med., 81, 656, 1932.

[3] Swingle W. W. a. Rheinhold J. G., Amer. J. Physiol., 75, 59, 1925; Jones J. H. и сотр., J. of biol. Chem., 86, 267, 1930.

[4] Massaglia A. C., Arch. ital. de Biol., Pisa, 48, 109, 1907/08; 50, 367, 1908/09; Dragstedt L. E. и сотр., Ater. J. Physiol., 65, 368, 1923.

[5] Boldyreff W. N., Zbl. Physiol., 22, 310, 1908; Blum F., Studien über die Epithelkörperchen, Jena, 1925; Dragstedt, сотр. и др., Brayan a. Carrey.

[6] Rudinger C., Erg. inn. Med. u. Kinderhlkd., 2, 221, 1908.

[7] Paton D. N. a. Findlay, L. Quart. J. exper. Physiol., 10, 315, 1917; Dragstedt L. E. и сотр., Amer. J. Physiol., 65, 368, 1923; он же, Physiologic. Rev., 7, 499, 1927.

[8] Parhon C. I. et Derevici H., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 643, 1932.

### б) Холоднокровные животные

По Ромейсу[1] кормление эпителиальными тельцами ускоряет рост головастиков. Однако Гесснер[2] не смог установить влияния на рост личинок бесхвостых амфибий. По его данным спонтанный физиологический метаморфоз протекает после кормления околощитовидными железами нормально; метаморфоз же, вызванный продуктами щитовидной железы, определенно замедляется. Необходимо еще проверить, зависит ли это воздействие на метаморфоз от гормона, предупреждающего тетанию.

Нормальные лягушки переносят парентеральный подвоз больших количеств активных препаратов околощитовидных желез без каких-либо серьезных последствий. Так например Вагенер[3] впрыснул лягушке (rana catesbiana) 483 единицы гормона коллина в течение 6 дней и заметил лишь некоторую депрессию. После многократных инъекций по 20 единиц ежедневно уровень кальция в крови поднялся например с 9,7 или 11,7 мг% до 12,5 или 14,5 мг%. Тетания, возникшая у таких животных вследствие удаления эпителиальных телец, не всегда излечивалась такими впрыскиваниями.

### в) Птицы

Впрыскивание активных вытяжек из околощитовидных желез не изменяет уровня кальция в крови петухов[4] и неяйценосных или линяющих кур[5]; с другой стороны, после больших доз содержание кальция резко поднимается в крови молодых растущих кур[6]. Яйценосные куры, которым ежедневно впрыскивали 20—50 единиц гормона Коллипа, погибали через 2—11 дней. У большинства из них уровень кальция в крови несколько понижался, содержание же фосфора увеличивалось. В капилярах легких, в почечных клубочках и в сосудах печени и селезенки были обнаружены внутрисосудистые отложения фосфата кальция. В костях и эпителиальных тельцах не было никаких изменений[7].

### г) Млекопитающие

**1. Устранение тетании.** Все попытки устранить тетанические явления, возникающие у теплокровных после выпадения паращитовидных желез, кормлением этими железами дали отрицательный результат[1].

---

[1] Romeis B., Zschr. exper. Med., 5, 99, 1910; Amer. J. Physiol., 75, 358, 1925.

[2] Gessner O., Zschr. exper. Med., 82, 357, 1932.

[3] Waggener R. A., J. of exper. Zool., 57, 13, 1930.

[4] Macowan M. M., Quart. J. exper. Physiol., 21, 383, 1932.

[5] Collip J. B., Canad. med. Assoc. J., 24, 646, 1931; Macowan.

[6] Macowan.

[7] McGowan J. P., Biochemic. J., 26, 1138, 1932.

Мы не будем здесь останавливаться на сомнительных указаниях о действии кормления околощитовидными железами, так как новейшие исследования с несомненностью показали, что при введении через рот гормон совершенно не действителен.

Берман[2], Коллип[3], а также Фишер и Ларсон[4] в 1923—1925 гг. независимо друг от друга доказали, что правильно приготовленные препараты из околощитовидных желез (см. выше) могут устранить паратиреопривную тетанию у млекопитающих.

Через несколько часов после парентерального введения двигательная перевозбудимость и судорожные явления исчезают на несколько часов. Кормление экстрактами, очень активными при парентеральном введении, совершенно безрезультатно[5].

Благодаря более подробным анализам механизма действия вытяжек из околощитовидных желез (в основном работы Коллипа и его сотрудников) с уверенностью установлено, что исследованные экстракты устраняют все нарушения, возникающие вследствие отсутствия околощитовидных желез, и следовательно позволяют провести полноценную замещающую гормональную терапию.

**2. Минеральный обмен.** Наиболее тщательно исследовано влияние гормональных вытяжек на минеральный обмен. Уровень кальция крови повышается как у паратиреопривных, так и у нормальных кошек и собак[6]. Кошки гораздо менее чувствительны и реагируют не так закономерно: после однократного подкожного или внутримышечного впрыскивания максимальный уровень кальция в крови достигается через 12—24 часа, чаще всего через 15—18 часов.

---

[1] Напр. у Edmunds W., J. of Path., 21, 23, 1916/17; Waud u. Luckhardt, цит. по Dragstedt L. R., Physiol. Rev., 7, 499, 1927; Blum F., Pfl. Arch., 208, 318, 1925; Blum u. Binswanger.

[2] Berman L., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 21, 465, 1923.

[3] Collip J. B., J. of biol. Chem., 63, 395, 1925; Medicine, 5, 1, 1926; Amer. J. Physiol., 76, 219, 472, 1926; он же и Clark E. P., J. of biol. Chem., 64, 485, 1925; они же и Scott J. W., там же, 63, 439, 1925; Thomson D. L. a. Collip J. B., Physiologic. Rev., 12, 309, 1932.

[4] Fisher N. F. a. Larson E., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 447, 1925, Amer. J. Physiol., 75, 93, 1925.

[5] Collip.

[6] Collip и сотр., Berman, Schulten H., Klin. Wschr., 2487, 1925; Herxheimer G., Klin. Wschr., 2288, 1927; Fisher N. F. a. Larson E., Amer. J. Physiol., 75, 93, 1925; Thölldte M., Krkh. forsch., 6, 397, 1928; Bodansky E. a. Jaffe H. L., of. exper. Med., 53, 591, 1931; Bacq Z. M. a. Dworkin S., Amer. J. Physiol., 95, 614, 1930; Allardyce J., там же, 98, 417, 1931; Parhon C. I. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 437, 1930, 107, 388, 1931; Greenberg D. M. a. Mackey M. A., J. of biol. Chem., 98, 765, 1932; Brand Th. v. и сотр., Arch. f. exper. Path., 167, 113, 1932.

Особенно повышается уровень недифундирующих соединений кальция[1]. Для возвращения к исходному уровню требуется примерно столько же времени. Уровень кальция может превысить 15 мг%. Если содержание кальция поднимается еще выше (максимум примерно до 20 мг%), наступают явления отравления, типичные для повышения уровня кальция в крови.

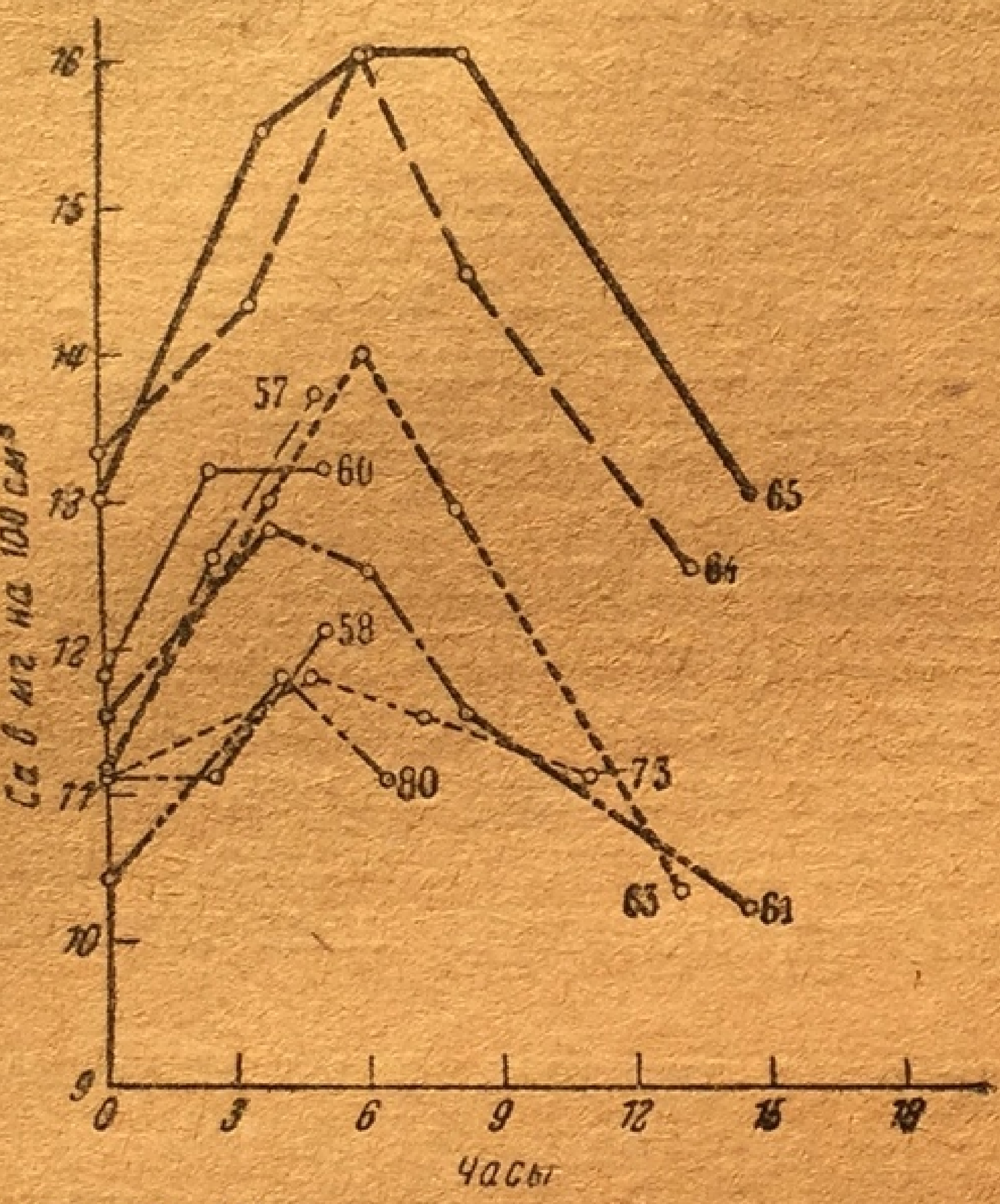


Рис. 43. Влияние однократного подкожного впрыскивания паратиреоидного гормона на уровень кальция крови нормальной собаки (Коллип, Кларк и Скотт).

Внутривенные впрыскивания менее резко повышают уровень кальция в крови собаки, но максимум действия достигается уже через 4—8 часов[2] (рис. 43). Количественный прирост кальция примерно параллелен размеру примененной дозы препарата. Она в основном одинакова для паратиреопривных и нормальных животных. Тетанические явления проходят у паратиреопривных животных по мере возвращения уровня кальция крови к норме. При ежедневном подвозе соответствующих количеств вытяжки паратиреопривная тетания может не проявляться в течение месяцев.

Если впрыскивать гормональные экстракты в течение длительного времени по нескольку раз в день, пока не наступит смерть вследствие отравления от непрерывного повышения уровня кальция в крови (рис. 44), количество неорганических соединений фосфора мало изменяется, обычно же несколько снижается[3]. Оно лишь значительно повышается перед смертью из-за увеличения количества кальция в крови (рис. 44).

Гормональные вытяжки гораздо слабее действуют на травоядных. Необходимы большие количества, для того чтобы добиться умеренного повышения уровня кальция в крови

---

[1] Reiss M., Endokrinol., 2, 161, 1928.

[2] Allardyce.

[3] Collip и сотр., Fisher a. Larson, Thomson D. L. a. Pugsley L. J., Amer. J. Physiol., 102, 350, 1932; см. также Bodansky A. a. Jaffe H. L., J. of biol. Chem., 88, 629, 1930.

ыскивания
тся через

соедине-
требует-
ия может
нимается
т явления
в крови.
скивания
ают уро-
и собаки,
ия дости-
–8 часов[2]
ственный
примерно
у приме-
та. Она в
для па-
нормаль-
нические
парати-
ых по ме-
вня каль-
ме. При
соответ-
з вытяж-
тетания
ся в те-

ь гормо-
течение
наступит
вышения
рганиче-
же не-
ся перед
крови

на тра-
о чтобы
з крови

D. L. a.
odans

---

крыс[1], кроликов[2], морских свинок[3], мышей[4] и телят[5]. Паратиреопривные крысы гораздо чувствительнее нормальных. После очень больших доз крысы и кролики также заболевают вследствие повышения уровня кальция в крови. Лишь в отдельных случаях удалось при этом обнаружить увеличение количества фосфатов[6]. Защитное действие гормона лучше выражено у паратиреопривных кроликов, чем у паратиреопривных плотоядных.

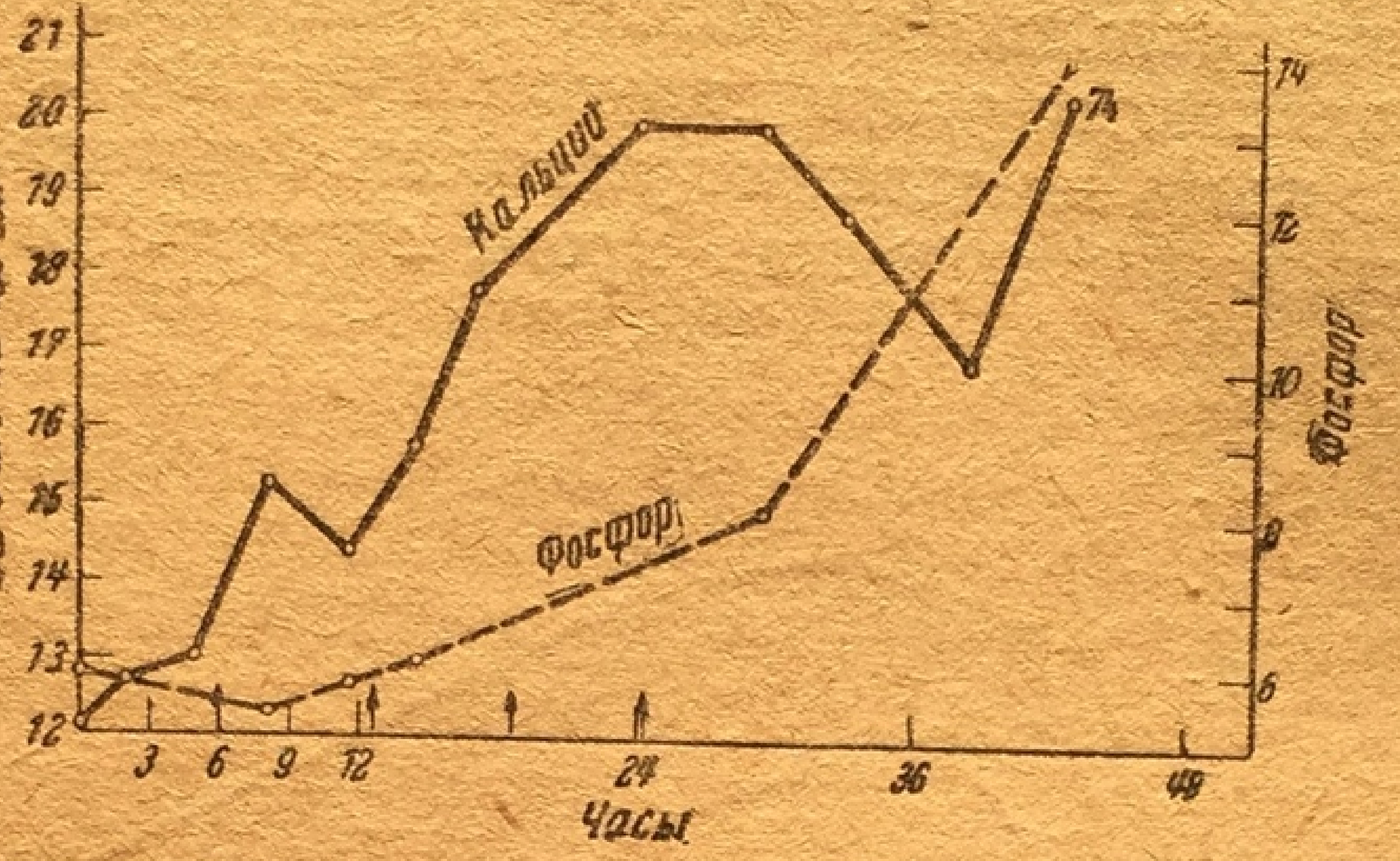


Рис. 44. Влияние повторного впрыскивания паратиреоидного гормона на кальций и фосфор (мг/100 см³) нормального животного. Собака 74; вес 10 кг. Самец. Стрелками отмечены впрыскивания 6 см³ экстракта [illegible] (2 эпителиальных тельца быка) (Коллип, Кларк, Скотт).

Молодые растущие животные всегда более чувствительны, чем старые[7].

При повторных впрыскиваниях, особенно если они производятся с короткими перерывами, размер повышения уровня кальция в крови не постоянен. Второе впрыскивание часто действует на собаку сильнее, а последующие инъекции дают меньший эфект[1]. Уменьшение чувствительности к повторным, ежедневным впрыскиваниям было подробно исследовано у крыс. Даже при применении больших доз, вызывавших в начале эксперимента значительное повышение уровня кальция, содержание кальция в течение нескольких дней возвращается к норме (рис. 45). Крысы приобретают иммунитет. Непрерывное повышение уровня кальция[2] вызывает у животных нарастающую слабость, появляются рвоты и поносы. Видимые сосуды суживаются. Пульс часто замедлен и аритмичен. Вязкость крови повышается. Вследствие сгущения крови содержание гемоглобина повышается на 5—15%. Точка замерзания может понизиться на—0,71°. Количество мочи резко уменьшается. Перед смертью резко повышается остаточный азот и мочевина крови, что явно зависит от недостаточности почек. У кроликов не наблюдается воздействия на остаточный азот крови[3]. Уровень сахара в крови не изменяется. Если кальций крови в течение нескольких дней сохраняется на уровне 20 мг%, животное погибает. Незадолго до смерти содержание кальция падает.

---

[1] Collip J. B., Medicine, 5, I, 1926; Tweedy W. R. u. Chandler S. B., Amer. J. Physiol., 88, 754, 1929; Creenwald I. a. Gross J., J. of biol. Chem., 68, 325, 1926; Taylor N. B., Amer. J. Physiol., 76, 221, 1926; Rose W. B. a. Stucky C. J., Amer. J. Physiol., 91, 513, 1930; Bülbring, Pugsley L. I., J. of Physiol., 76, 315, 1932; Homann E., Klin. Wschr., 1353, 1932.

[2] Greenwald u. Gross, Thölldte, Collip J. B. и указ. выше Amer. J. Physiol., 76, 219, 1926; Taylor, Herxheimer, Davis D. Th. и сотр., Biochemic. J., 20, 695, 1926; Hajós K. u. Masgon R., Zschr. exper. Med., 70, 459, 1930; Holtz Fr. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 197, 12, 1931; Bomskov Ch. и сотр., Zschr. exper. Med., 83, 336, 1932; Rutishauser E., Zbl. Path., 53, 305, 1932; Jaffe H. L. и сотр., J. of exper. Med., 55, 139, 695, 1932; Hamilton B. a. Schwartz, Ch., J. of Pharmacol., 46, 285, 1932; Moschinski G., Arch. f. exper. Path., 170, 1933.

[3] Taylor, Bodansky A. и сотр., J. of biol. Chem., 88, 629, 1930; Grauer R. C., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 57, 1932.

[4] Süssmann H., Zschr. exper. Med. 56, 817, 1927.

[5] Robinson Ch. S., J. of biol. Chem., 73, 477, 1927.

[6] Jaffe H. L. и сотр., J. of exper. Med., 53, 591, 1931; 55, 695, 1932.

[7] Jaffe и сотр., Bodansky и сотр.; Macowan.

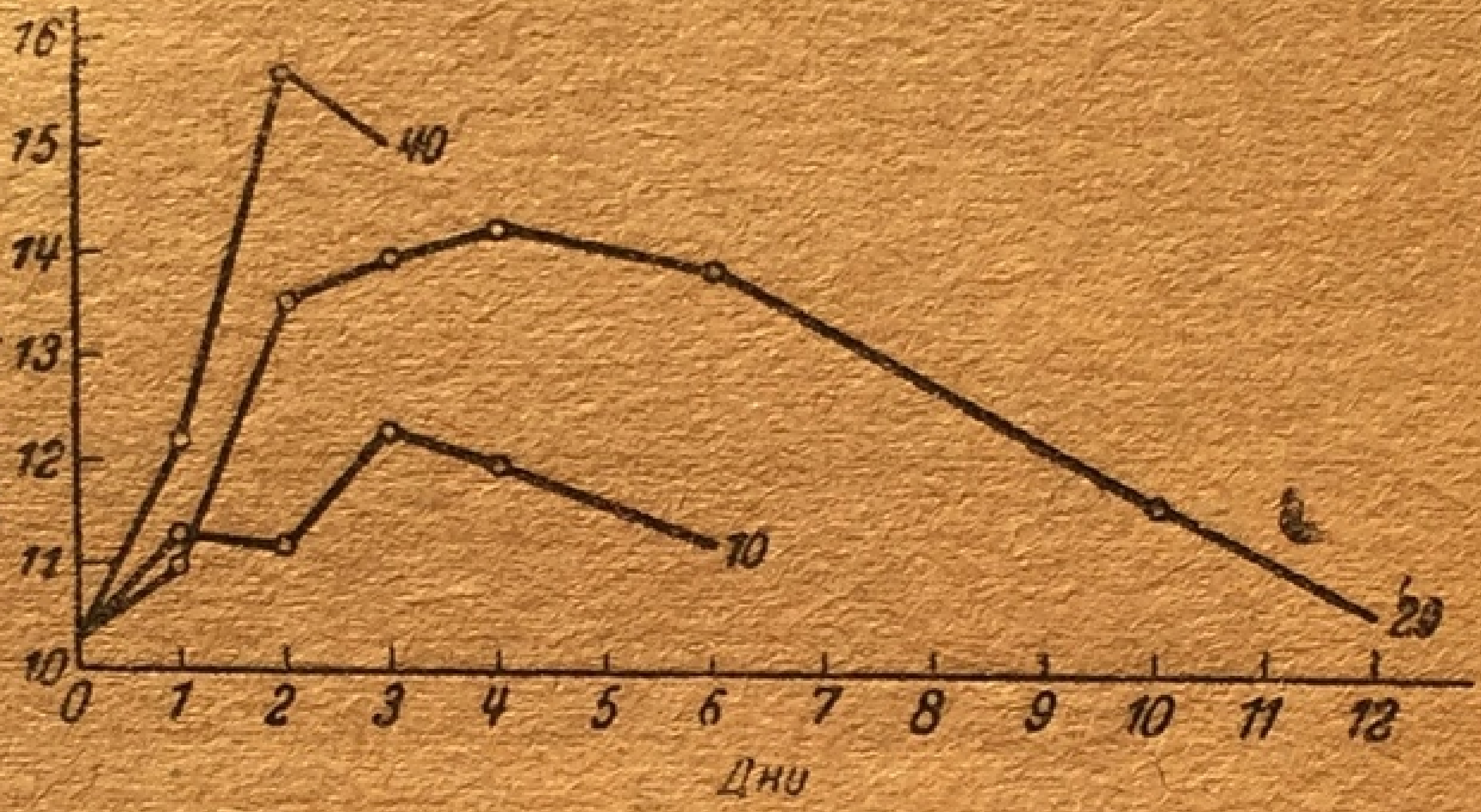


**Рис. 45.** Взрослые крысы. Влияние повторных впрыскиваний 10, 20 и 40 единиц гормона Коллипа ежедневно на содержание кальция в сыворотке (каждая точка на кривых соответствует средним данным, полученным у 3—8 пар крыс) (Пегслей).

На секции[4] обнаруживают гиперемию и геморагии слизистой желудка и кишок. В паренхиме многих органов, в сердце, в стенках артерий и в легких часто находят отложения извести. В противоположность собакам у крыс не обнаруживают гиперемии слизистой желудка[5].

---

[1] Allardyce, Jaffe и сотр., Pugsley и др.

[2] Collip и сотр., Edwards D. I., Page I., Amer. J. Physiol., 76, 207, 1926; Matthews S. A. a. Austin W. C., там же, 79, 708, 1927; Bodansky A. a. Jaffe H. L., J. of exper. Med., 53, 591, 1931; Pugsley.

[3] Hajós K. u. Mazgon R., Zschr. exper. Med., 70, 459, 1930.

[4] Collip и сотр., Learner A., J. Labor. a. clin. Med., 14, 921, 1929; Austin a. Matthews, Hueper W., Arch. Path. a. Labor. Med., 3, 14, 1827; Johnson J. L., Amer. J. med. Sci., 183, 776, 1932; Mandl F. u. Uebelhör R., Zbl. Chir., 68, 1933.

[5] Pugsley.

После впрыскивания собакам активного экстракта паращитовидных желез содержание кальция в желудочном соке нарастает лишь незначительно[1]. До конечной стадии отравления кальцием желудочная секреция на гистамин не изменяется, а затем она угасает.

Увеличение содержания кальция приводит к уплотнению эндотелия сосудов[2], и уменьшается поступление жидкости в полость плевры, вызванное впрыскиванием средств, возбуждающих эксудацию.

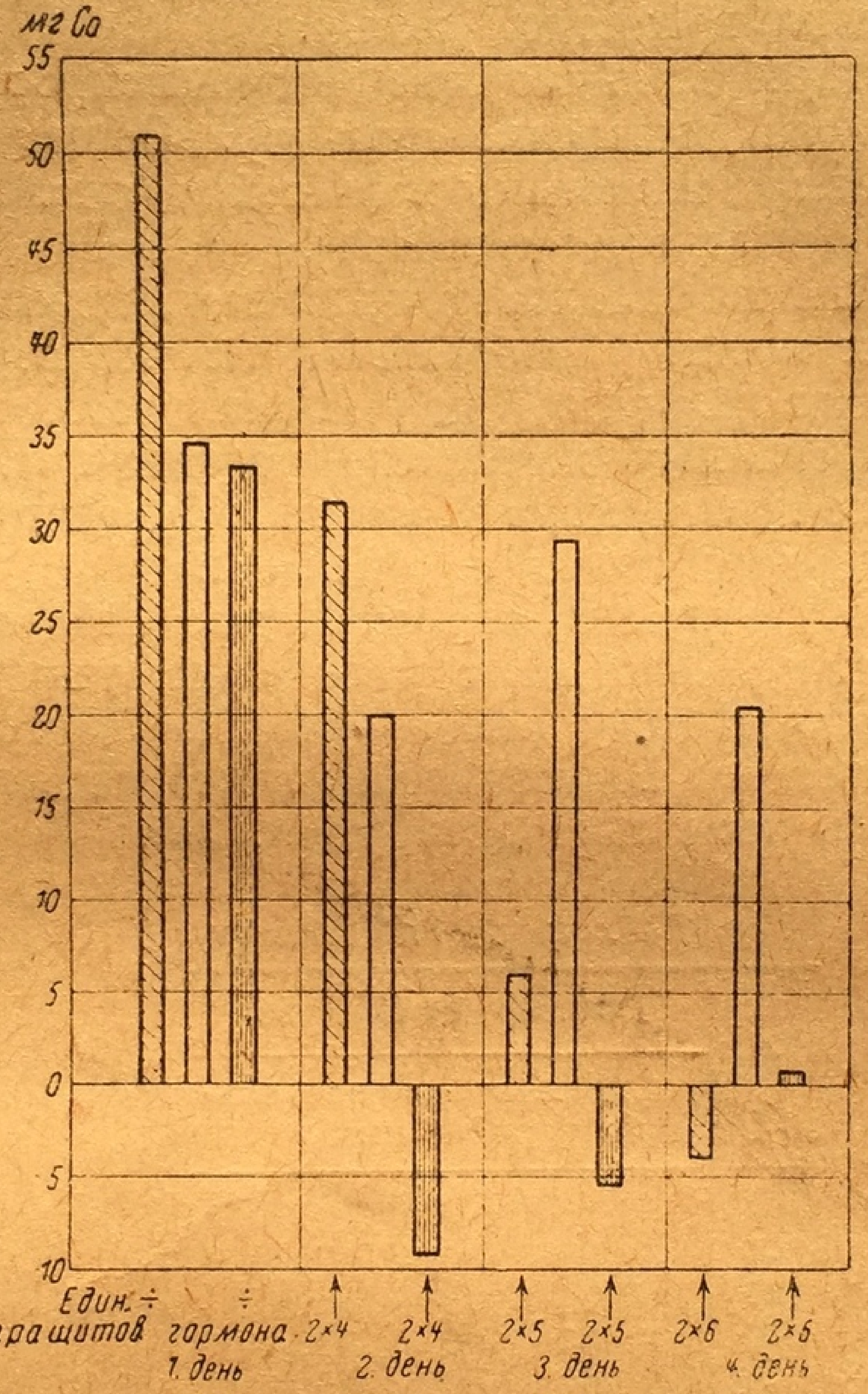


Рис. 46. Растущие крысы одного помета. Влияние повторных впрыскиваний гормона Коллипа на усвоение кальция нормальными и паратиреоидектомированными животными. Продольно зачерченные столбики—нормальное животное, получавшее гормон Коллипа. Поперечно зачерченные столбики—паратиреоидектомированные животные. Белые столбики—нормальные контрольные животные (Тренделенбург и Бюльбринг).

По вопросу о причинах повышения уровня кальция в крови еще нет единогласия. Несомненно оно не является следствием одного только усиленного усвоения кальция: у животных с удаленными внутренностями подвоз гормона повышает содержание кальция в крови[1]. В лучшем случае можно с доверием отнестись к предложенной Рейсом[2] гипотезе облегчения всасывания кальция из желудочно-кишечного канала. Гринберг[3] и Ницеску[4] не смогли после впрыскивания гормона Коллипа добиться заметного повышения уровня кальция в крови собак, отравленных фосфором. Сомнительно, чтобы это зависело только от повреждения печени. Известно, что дача фосфора вызывает изменения в костной ткани.

---

[1] Austin W. C., J. of biol. Chem., 74, LXIV, 1927; он же и Matthews, Amer. J. Physiol., 81, 558, 1927; Parhon C. I. et Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 109, 243, 1932.

[2] Gold H., J. of Pharmacol., 33, 279, 1928; Arch. intern. Med., 42, 576, 1928.

Отдельные авторы различно отвечают на вопрос о влиянии подвоза гормона на выделение кальция. Общее выделение кальция как правило несколько повышено[5] (рис. 51). То же можно сказать о выделении фосфора[6].

Изучение изменения баланса кальция под влиянием гормона околощитовидных желез у взрослых крыс подтверждает повышение выделения кальция. Как у нормального, так и у паратиреоидектомированного животного подкожные впрыскивания нарастающих доз гормона Коллипа приводят к резкому уменьшению задержки кальция (рис. 46).

По Аубу и его сотрудникам длительный подвоз активных вытяжек приводит и у человека к увеличению отдачи кальция[7]. Выделение кальция в мочу увеличивается. Дайер[8] отметил, что после однократного подвоза повышенное выделение кальция продолжалось несколько дней (табл. 26).

*Таблица 26 (по Дайеру)*

| День | Группа из 12 крыс | |
|---|---|---|
| | количество мочи в см³ | всего кальция в мг |
| 1-й | 90 | 7,6 |
| 2-й | 72 | 16,9 |
| 3-й | 58 | 20,2 |
| 4-й | 64 | 15,4 |
| 5-й | 68 | 46,9* |
| 6-й | 72 | 45,9 |
| 7-й | 56 | 29,9 |
| 8-й | 48 | 14,1 |

* На пятый день каждой крысе было введено подкожно 0,5 см³ гормона Коллипа.

---

[1] Stewart C. P. a. Percival G. H., Biochem. J., 21, 301, 1927.

[2] Reiss M., Endokrinol., 2, 161, 1928.

[3] Greenberg D. M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 721, 1932.

[4] Nitzescu I. I., Verh., 14, internat. Kongr. Physiol., 194, 1932.

[5] Robinson Ch. и сотр., J. of biol. Chem., 73, 477, 1927; Greenwald I. u. Gross J., там же, 68, 325, 1926; Pugsley L. I., J. of Physiol., 76, 315, 1932.

[6] Greenwald a. Gross, Robinson и сотр.

[7] Aub J. C. и сотр., J. clin. Invest., 7, 139, 1929.

[8] Dyer F. J., J. of Physiol., 75, 13, 1932.

При той же пище с постоянным содержанием кальция количество кальция в моче обычно, но не всегда было пропорционально однократной дозе гормона.

При повторном подкожном введении гормона у крыс также повышается выделение кальция с мочой (рис. 47). При максимальных дозах выделение кальция может в 50 раз превосходить суточное количество кальция до начала опыта. При ежедневном подвозе гормона наибольшее выделение гормона достигается на четвертый день после начала впрыскивания. Несмотря на дальнейшие инъекции выделение кальция через несколько дней возвращается к исходной величине. Лишь через продолжительное время после прекращения опыта животное снова реагирует повышением выделения кальция (рис. 51).

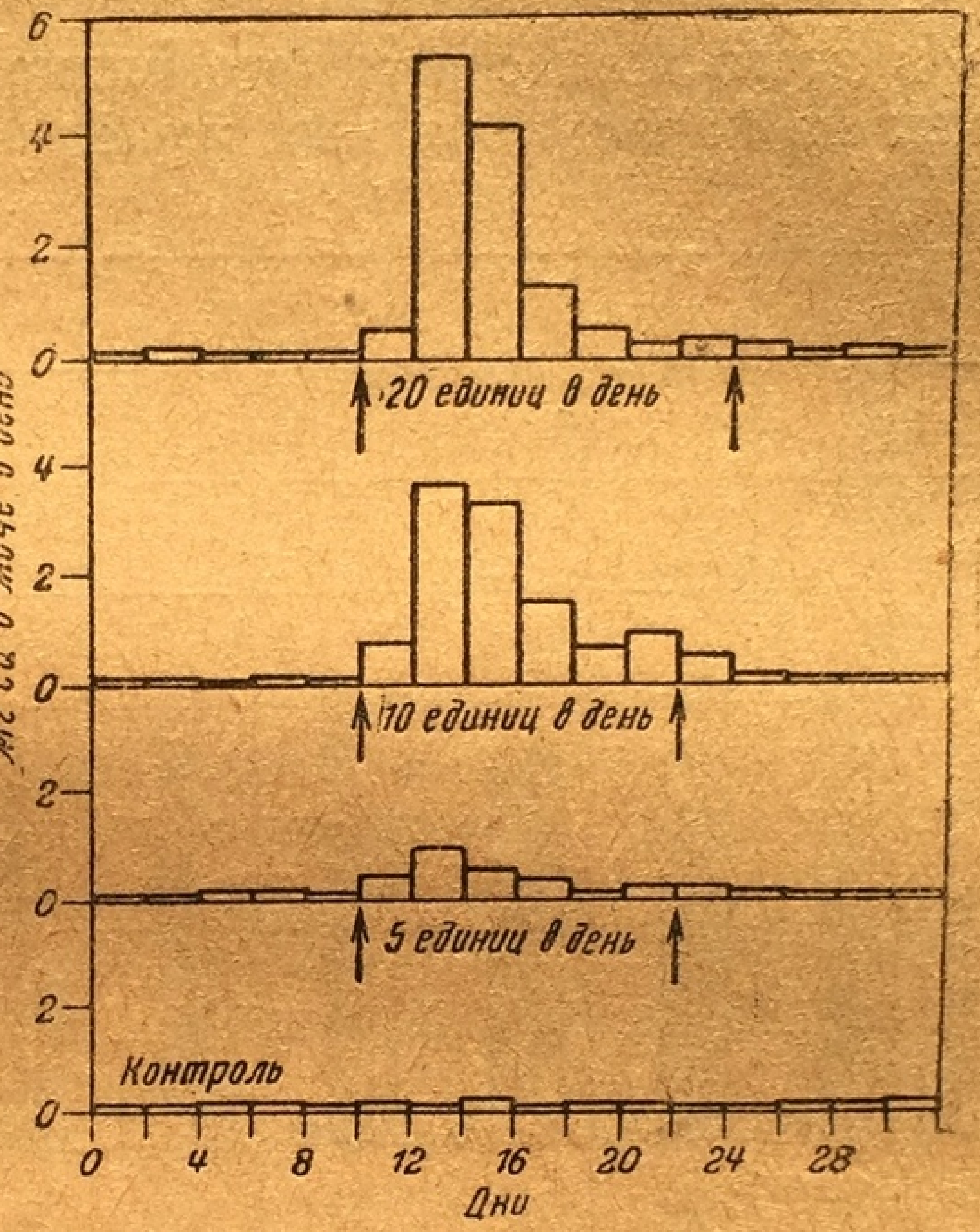


Рис. 47. Взрослые крысы. Влияние непрерывных впрыскиваний гормона Коллипа на выделение кальция с мочой. В период, отмеченный стрелками, каждому животному ежедневно впрыскивалось 5, 10 и 20 единиц подкожно (Пегслей).

И в этих опытах выявилась пропорциональность между размером дозы и количеством выделенного кальция.

Большинство авторов не наблюдало повышения выделения кальция с калом[1], но наряду с этим Гринвальд и Гросс[2] отмечают увеличение количества кальция, а в опытах Пегслея выделение кальция в кале крыс почти удвоилось (рис. 51).

Выделение фосфора с мочой у крыс несколько увеличилось; в кале такие изменения не были обнаружены[3]. Можно предположить, что содержание кальция и фосфора в пище влияет на выделение этих веществ после подвоза гормона околощитовидных желез, но это пока не подтверждено данными точных опытов. Исследуя обмен у растущих крыс, получавших пищу с различным содержанием кальция и фосфора, Тренделенбург и Бюльбринг отмечали: при пище, богатой кальцием (0,86% Ca,

---

[1] Robinson и сотр., Stewart u. Percival.
[2] Greenwald I. u. Groos J., J. of biol. Chem., 68, 325, 1926.
[3] Pugsley.

0,25% P), подвоз маленьких доз гормона Коллипа вызывает быстрое уменьшение задержки кальция; при нормальной пище (0,46% Ca, 0,35% P) то же понижение усвоения наступало лишь через некоторое время, а при пище, бедной кальцием (0,032% Ca, 0,16% P), те же дозы скорее вызывали задержку кальция в организме (рис. 48).

Впрыскивание гормона Коллипа не изменяет в определенном направлении содержания кальция в молоке кормящих собак[1].

Из всего вышесказанного видно, что подвоз активных вытяжек из паращитовидных желез может повести за собой повышенное выделение кальция. При длительном введении препарата повышение выделения носит лишь временный характер несмотря на применение больших доз. При определенных условиях например употребление сравнительно небольших доз гормона и особенно при даче их одновременно с диетой, бедной кальцием, может наступить уменьшение выделения последнего.

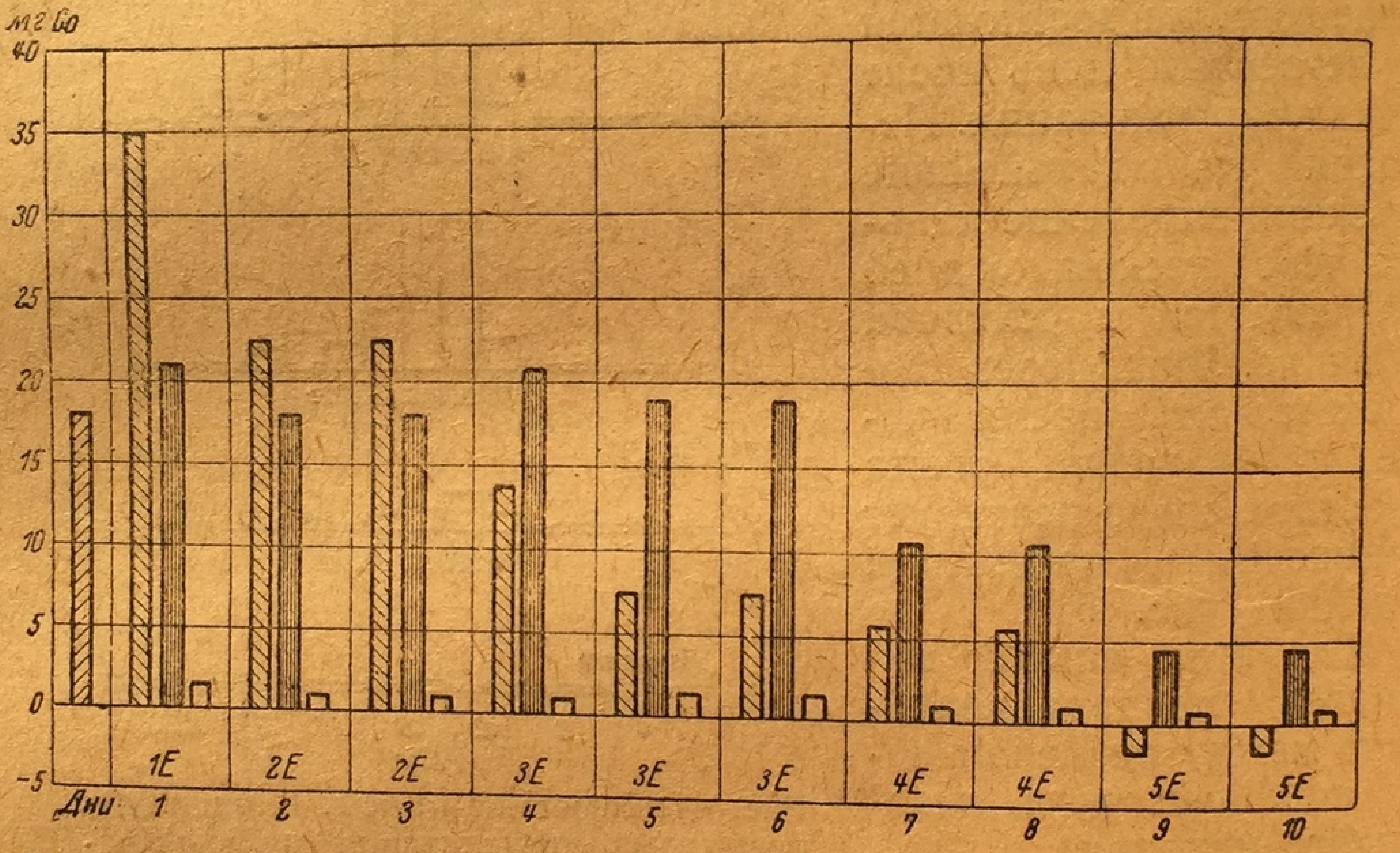


Рис. 48. Растущие крысы одного помета. Усвоение кальция при впрыскиваниях нарастающих доз гормона Коллипа. Абсолютные цифры. Поперечно зачерченные столбики—при пище, богатой кальцием. Продольно зачерченные столбики—при нормальной пище. Белые столбики—при пище, бедной кальцием. Первый поперечно зачерченный столбик слева—среднее ежедневное усвоение нормальной контрольной крысы того же помета (*E*—единица гормона Коллипа) (Тренделенбург и Бюльбринг).

Сомнительно, чтобы эти изменения в выведении кальция зависели от первичного воздействия гормона на органы выделения, скорее они являются следствием изменения уровня кальция в крови.

---

[1] Parhon C. I. u. Ornstein I., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 128, 1932.

Таким образом повышение уровня кальция в крови в основном зависит от мобилизации кальция из тканей. Это предположение подтверждается также следующими данными:

Если предварительно повысить запасы кальция в организме путем подвоза кальциевых солей, а затем ввести гормон, когда количество кальция крови опять достигло нормального уровня, новый подъем уровня кальция достигает гораздо более высоких цифр, чем в опытах без предварительного подвоза кальциевых солей[1]. Впрыскивание гормона вызывает гораздо больший подъем уровня кальция крови у крыс, кормленных пищей, богатой кальцием, чем у контрольных животных[2]; с другой стороны, у животных, кормленных пищей, бедной кальцием, и получивших гормон, уровень кальция крови был ниже, чем у крыс, находившихся на той же диете, но не получавших гормона[3]. По Боданскому и Яффе[4] подвоз небольших количеств гормона собаке, получавшей диету, бедную кальцием, вызывал столь резкое падение уровня кальция крови, что наступала тетания, которая немедленно устранялась подвозом солей кальция[5]. Даже у взрослых кроликов можно при соответственном подвозе солей кальция добиться резкого повышения уровня кальция в крови, хотя обычно введение гормона паращитовидных желез почти на него не влияет[5]. Действие активных экстрактов на содержание кальция в мягких тканях еще мало изучено. При длительных опытах не было обнаружено каких-либо изменений в мозгу и почках морских свинок и кроликов[6]. Общее содержание фосфора в мозгу также не изменяется в определенном направлении[7]. В скелетных мышцах собак содержание кальция обычно повышается[8]. Это повышение идет не всегда параллельно с повышением уровня кальция крови. Бюльбринг не отмечает повышения содержания кальция в мышцах крыс под влиянием подвоза гормона и диеты, бедной кальцием. Однако при пище, богатой кальцием, и он частично видел повышение.

Эти данные говорят за то, что мобилизованный кальций, повышающий уровень кальция крови и увеличивающий выделение, не происходит из мягких тканей[1]. Есть основание предполагать, что значительная часть этого кальция происходит из костей[2]. Однако данные об изменениях костей под влиянием подвоза гормона весьма противоречивы.

---

[1] Reiss M., Endokrinol., 2, 161, 1928; см. против — Thomson D. L. a. Pugsley L. I., Amer. J. Physiol., 102, 350, 1932.

[2] Bülbring.

[3] Bodansky A. a. Jaffe H. L., J. of exper. Med., 53, 591, 1931.

[4] Bodansky A. a. Jaffe H. L., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 27, 197, 1930.

[5] Hamilton B. u. Schwartz Ch., J. of Pharmacol., 46, 285, 1932; Bomskov Ch. u. Moschinski G., Zschr. exper. Med., 83, 326, 336, 1932.

[6] Parhon C. I. et Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 518, 1930.

[7] Parhon C. I. u. Werner G., там же, 107, 402, 1931.

[8] Hsu F. Y. a. Tsai C., Chin. J. Physiol., 4, 423, 1930, по Physiol. Abstr., 16, 126, 1931.

Гринвальд и Гросс не обнаружили при рентгеновском исследовании явного обеднения костей кальцием. По Бауеру и его сотрудникам[3] у кроликов и крыс тень костей на рентгенограмме даже уплотняется. По Бишофу[4] подвоз гормона усиливает отложение кальция в костях рахитических собак. Далее у тетанических паратиреопривных крыс уменьшается наклонность к спонтанным переломам зубов[5]. Бурнс[6] нашел, что у растущих крыс содержание кальция и фосфора не изменилось после двухнедельного подвоза экстракта паращитовидных желез. С другой стороны, по Вальтнеру[7] у крыс, кормленных пищей, бедной кальцием, длительный подвоз гормона вызывает остеопороз. Ауб и его сотрудники[8] отметили у кроликов (но не у кошек) утончение костных трабекул после подвоза гормона Коллипа. Подобные изменения наблюдались и в губчатом веществе костей человека[9]. По Фину и Брауну[10] подвоз гормона задерживает обызвествление регенерирующей кости.

Имеется ряд данных для объяснения разноречивости полученных результатов.

Различные виды животных не одинаково легко изменяют содержание кальция в крови и костях под влиянием подвоза вытяжек из околощитовидных желез[11].

Растущие животные чувствительнее старых[12], однако и у молодых животных уверенный результат получается лишь при соответствующем методе подвоза и правильной дозировке. Так например однократное впрыскивание 240 единиц гормона Коллипа молодому кролику приводит к повышению уровня кальция крови и к гистологически точно определимой потере кальция костей, между тем повторный подвоз небольших доз не вызывает никаких изменений[1].

---

[1] См. против—Reiss.

[2] Greenwald u. Gross, Stewart u. Percival, Hunter D. u. Aub, J. C., Quart. J. Med., 20, 123, 1926/27.

[3] Bauer W. и сотр., J. of exper. Med., 49, 145, 1929; см. также Morel L. E., C. r. Soc. Biol., Paris, 67, 780, 1909; 68, 163, 1910.

[4] Bischoff G., Zschr. exper. Med., 68, 772, 1929.

[5] Cohen D. M., Rev. Soc. argent. Biol., 2, 160, 1926.

[6] Burns C. M., Biochem. J., 23, 853, 1929.

[7] Waltner K., Klin. Wschr., 430, 1930; Mschr. Kinderheilk., 40, 317, 1928.

[8] Aub J. C. и сотр., J. of exper. Med., 49, 145, 1929.

[9] Parhon-Stefanesco C., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 300, 1931.

[10] Fine J. a. Brown S., New England J. Med., 198, 932, 1928; Ber. Physiol., 48, 427, 1929.

[11] См. напр. Jaffe H. L. и сотр., J. of exper. Med., 55, 695, 1932, 1.

[12] Jaffe H. L. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 174, 793, 1930; J. of biol. Chem., 88, 629, 1930; Arch. of Path., 12, 715, 1931.

Количества гормона, которые вначале вызывали обеднение костей кальцием, при повторном введении теряют это действие, и наблюдается даже восстановление предыдущих потерь извести[2]. Для этих изменений содержания кальция в костях под влиянием подвоза гормона явно имеет значение количество кальция и фосфора в пище. Так например Бюльбрингу удалось добиться ясного обеднения кальцием лишь нормально вскармливаемых животных; с другой стороны, уменьшение количества кальция в костях, появившееся вследствие пищи, бедной или богатой кальцием, под влиянием подвоза гормона вовсе не усиливается или усиливается весьма незначительно.

Гистологические исследования костных изменений, возникших под влиянием подвоза активных экстрактов, дают новые основания для суждения о результатах изучения воздействия гормона на содержание кальция в костях, кажущиеся на первый взгляд противоречивыми.

Лишь отдельные также противоречивые исследования дают представление об изменении содержания фосфора в костях. Повидимому при длительном подвозе растущим крысам гормона околощитовидных желез[3] количество фосфора непрерывно уменьшается. Содержание калия в крови не изменяется[4].

У собак[5], но не кроликов[6] наблюдается временное повышение уровня магния. В опытах Гринберга и Мекея максимальный уровень магния в крови был достигнут через 2—6 часов после впрыскивания гормона, а максимум кальция—через 15—20 часов.

Щелочной резерв крови не изменяется[7].

После подвоза активных экстрактов у нормальных и паратиреоидектомированных собак наряду с повышением уровня кальция в крови повышается и содержание кремневой кислоты, которое наблюдается и при увеличении содержания кальция вследствие других причин[8].

**3. Гистологические изменения костей под влиянием гормона паращитовидных желез.** Парентеральный подвоз гормона может вызвать как повышение образования остеобластов, так и усиление деятельности остеокластов[1].

---

[1] Jaffe H. L. и сотр., J. of exper. Med., 55, 695, 1932, I; см. тоже, BacqZ. M. a. DworkinS., Amer. J. Physiol., 95, 614, 1930.

[2] Bülbring, Jaffe и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 174, 1930; J. of exper. Med., 55, 139, 1932.

[3] Bülbring, см. против—Burns.

[4] Parhon C. I. et Derevici., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 388, 1931.

[5] Scholtz H. G., Arch. f. exper. Path., 159, 233, 1931; GreenbergD. M. MackeyM., A., J. of biol. Chem., 98, 765, 1932.

[6] HogbenL., a. CharlesE., J. of exper. Biol., 9, 139, 1932.

[7] Collip и сотр., ParhonC. I. et DereviciH., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 386, 1931.

[8] Gürsching J. u. Kraut H., Arch. f. exper. Path., 167, 146, 1932.

Небольшие дозы повидимому активируют лишь деятельность остеобластов[2]. После однократного подкожного впрыскивания больших доз (10 единиц гормонального препарата Коллипа 2-недельной крысе) по Сели после первоначальной пролиферации остеобластов резко увеличивается деятельность остеокластов в губчатом веществе метафизов и на внутренней поверхности трубчатых костей, которая уже через 20 часов после впрыскивания приводит к почти полному исчезновению трабекул. Спустя сутки имелось лишь небольшое количество остеокластов, а вновь образованные трабекулы были окружены густыми слоями остеобластов. При повторных впрыскиваниях больших доз (в течение 17 дней ежедневно по 20 единиц крысам весом в 60 г) вначале особенно усиливалась деятельность остеокластов, несмотря на продолжающийся подвоз гормонов через некоторое время остеокластические костные клетки исчезали и увеличивалось количество костеобразующих элементов: вместо нарастающей потери извести наступало ее отложение.

Вышеописанное уменьшение повышенного уровня кальция крови и понижение усиленного выделения его почками, которое наблюдается у крыс несмотря на продолжающийся подвоз гормона, может быть объяснено этим постепенным превалированием остеобластических элементов над остеокластическими[3].

Пища, богатая кальцием, вызывает увеличение числа остеокластов и повидимому усиливает разрушение кости и мобилизацию кальция в начале подвоза гормона. Пища, бедная кальцием, способствует образованию кости. Гормон околощитовидных желез оказывает серьезное воздействие на костеобразующую ткань. Он влияет как на костеобразующие, так и на костеразрушающие клеточные элементы[4].

**4. Экспериментальный фиброзный остит.** Активирующее влияние гормона паращитовидных желез на элементы костеобразующей ткани ясно проявляется в опытах, при которых молодым животным длительное время подвозят нарастающие дозы гормона. Такие опыты впервые поставил Яффе и его сотрудники и Джонсон.

Удается например в зависимости от дозы и продолжительности подвоза экспериментально получить у молодых собак, крыс, морских свинок и кроликов все переходы повышенной перестройки кости, начиная от физиологической активизации деятельности остеобластов и остеокластов до той степени спутанного и недостаточного разрушения и построения, которая характерна для клинической картины фиброзного остита (osteodystrophia fibrosa[1]).

---

[1] Bülbring, Selye H., J. amer. med. Assoc., 99, 108, 1932.

[2] Selye H., Endocrinol., 16, 547, 1932.

[3] Pugsley L. I. a. Selye H., J. of Physiol., 79, 113, 1933.

[4] Bülbring E., Arch. f. exper. Path, 162, 209, 1931; Selye, Thomson a. Collip, Thomson D. L. a. Pugsley L. I., Amer. J. Physiol., 102, 350, 1932.

Так например Боданскому и Яффе[2] удалось в течение 3 месяцев получить у 6—9-недельных собак картину фиброзного остита, впрыскивая им в начале опыта ежедневно 2 единицы Коллипа на 1 кг и постепенно доводя дозу до 6 единиц. Меньшее количество не давало результатов. Если начинать опыт дозой в 4 единицы на 1 кг, наступают тяжелые явления отравления вследствие повышения уровня кальция крови. В течение 36 дней Бюльбринг получал полный фиброзный остит у молодых крыс, впрыскивая им нарастающими дозами всего 129 единиц (рис. 49). Поскольку заболевание протекало очень тяжело, подвоз каль-

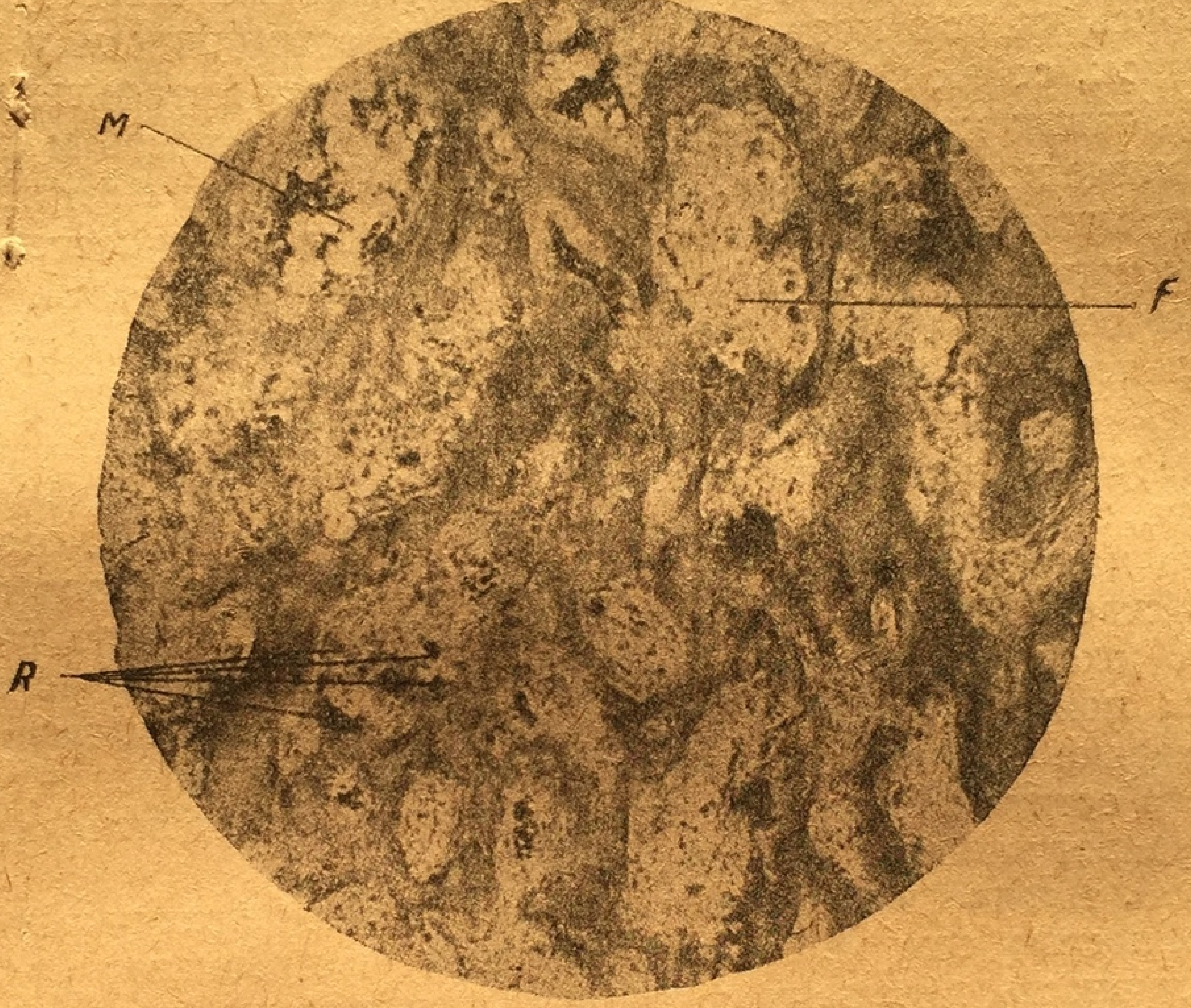


Рис. 49. Растущая крыса. Бедро. Гематоксилин—эозин. Увеличение 180. Фиброзный остит вследствие дачи 129 единиц гормона Коллипа в течение 36 дней при нормальной пище. *M*—жировой костный мозг; *F*—фиброзная ткань; *R*—остеокластические гигантские клетки (Бюльбринг).

---

[1] Jaffe H. L. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 174, 1930; J. of biol. Chem., 88, 629, 1930; Klin. Wschr., 1717, 1930; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 793, 1931; Arch. of Path., 12, 715, 1931; J. of exper. Med., 53, 591, 1934; 55, 139, 695, 1932; Johnson J. L., M. D. Thesis Univ. Chicago, 1930; Johnson J. L. a. Wilder R. M., Amer. J. med. Sci., 182, 800, 1931; Johnson J. L., там же, 183, 761, 769, 1932; Rutishauser E., Zbl. Path., 53, 305, 1932; Mandl u. Uebelhör.

[2] Bodansky A. u. Jaffe K. L., J. of exper. Med., 53, 591, 1931.

ция влиял лишь в начальных, а не в поздних стадиях экспериментального фиброзного остита.

Характерные для фиброзного остита явления разыгрываются в тех частях кости, в которых преимущественно сосредоточены процессы роста. Бюльбринг, как Ауб и его сотрудники, при легком течении или в начале заболевания нашел наиболее серьезные изменения выше дистальной эпифизарной линии бедреной кости[1]. При тяжелом заболевании они распространялись на всю кость. По Яффе и его сотрудникам у морских свинок, собак и крыс особенно поражаются метафизы длинных трубчатых костей, кости черепа, нижняя челюсть и ребра на границе хряща и кости. Вследствие изменений в костях у молодых животных наблюдается искривление конечностей. Через некоторое время обнаруживается мышечная слабость, которая повидимому должна рассматриваться как атрофия от бездеятельности вследствие нарушения построения кости.

У старших животных гораздо труднее вызвать явления фиброзного остита и они выражены гораздо слабее, чем у молодых. Это повидимому можно объяснить тем, что нерастущая или мало растущая костная ткань почти не подвергается воздействию. Этим же обстоятельством можно объяснить тот факт, что уже существующий фиброзный остит крыс и морских свинок может спонтанно излечиться с нарастающим возрастом[2]. Лечение облученным эргостерином[3] усиливает явления фиброзного остита повидимому вследствие того, что происходит мобилизация кальция из больной кости[4].

**5. Прочие воздействия** экстрактов паращитовидных желез полностью еще не изучены. Подвоз бикарбонатов ослабляет активность подвезенного гормона повидимому вследствие действия кальция, уменьшающего ионизацию[5].

Вследствие повышения уровня кальция крови уменьшается наркотизирующее действие магниевых солей на собак[6]. Свертываемость крови повышена[7].

Содержание холестерина крови и органов (за исключением надпочечников) изменяется[8]. Уровень сахара[9] не изменяется в определенном направлении[1]. Гипергликемия, появляющаяся у кроликов под влиянием сульфата магния, ослабляется или прекращается подкожным введением гормона Коллипа[2].

---

[1] Bülbing, см. также Bauer W., J. C. Aub a. Albright F. J. of exper. Med., 49, 145, 1929.

[2] Jaffe и сотр.

[3] Jaffe H. L. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 202, 1931; Johnson J. L., Amer. J. med. Sci., 183, 776, 1932; см. тоже Abeloff A. J. a. Sobel I. P., Arch. of Path., 14, 471, 1932.

[4] См. также Selye H., Med. Klin., 1197, 1928; Krkh. forsch., 7, 289, 1929; Endocrinol., 16, 547, 1932.

[5] Stewart a. Percival, Collip, Thomson a. Collip.

[6] Matthews S. A. a. Austin W. C., Amer. J. Physiol., 79, 708, 1927.

[7] Bume G. S. u. Werber E., Dtsch. med. Wschr., 2042, 1931.

[8] Parhon C. r. и сотр., C. t. Soc. Biol., Paris, 104, 437, 1930.

Ресинтез креатинфосфата[3] в мышцах кошки, нарушающийся при удалении околощитовидных желез, вновь приходит к норме после подвоза гормона; повышенное содержание ортофосфата понижается до нормального уровня.

Выделение азота заметно не изменяется[4]. Количество мочи увеличивается[5]. Увеличивается также количество кислот в моче[6]. Тормозящее действие вливания креатинина на выделение фосфатов почками кошки усиливается впрыскиваниями гормона Коллипа[7].

Активность фосфатазы[8] костей несколько уменьшается.

Под влиянием небольших количеств препарата околощитовидных желез усиливается рост крысиных раков[9]. На рост сарком гормон не влияет[10].

До сих пор еще не выяснено, может ли экстракт из околощитовидных желез, приготовленный по Коллипу, устранить задержку роста паратиреопривных крыс.

Парентеральное введение вытяжек из паращитовидных желез повышает уровень кальция крови как у здоровых, так и у людей, больных тетанией после струмектомии[11]. Явления тетании исчезают. Уровень фосфатов в крови понижается. Резервная щелочность не изменяется. Содержание хлоридов в крови грудных детей остается постоянным; у взрослых повидимому несколько увеличивается содержание хлоридов в плазме и эритроцитах[12].

Подвоз экстракта Коллипа людям, отравленным свинцом, увеличивал выделение последнего с мочой; повидимому гормон усиливает мобилизацию свинца, отложившегося в костях[1]. Таким же путем пытались воздействовать на отравление радием[2].

---

[1] Parhon и сотр., Seelig S., Zschr. exper. Med., 78, 796, 1931; Högler F. u. Zell, F. Zschr. exper. Med., 86, 144, 1932.

[2] Höger u. Zell.

[3] Imrie C. G. и сотр., J. of Physiol., 75, 366, 1932,

[4] Greenwald u. Gross.

[5] См. у Gold H., Arch. int. Med., 42, 576, 1928; Brown M. u. Imrie G. G., J. of Physiol., 75, 366, 1932; см. против—Dyer F. J., там же, 75, 13, Proc., 1932.

[6] Taylor N. B., Amer. J. Physiol., 76, 221, 1926.

[7] Imrie и сотр.

[8] Page J. H., Biochem. Zschr., 223, 222, 1930; см. также Kay H. D., Physiol. Rew., 12, 384, 1932.

[9] Goerner A. u. Shafiroff B. G. P., J. Canc. Res., 12, 294, 1928; Paik T. S., по Chem. Zbl., II, 3507, 1931.

[10] Goerner u. Shafiroff.

[11] Elmer A. W. u. Scheps M., Klin. Wschr., 1404, 1929; Scépai K. u. Weiss St., Zschr. exper. Med., 60, 133, 1928; Cantarow A. и сотр., Arch. int. Med., 38, 502, 1926; Brehme T. u. György P. I. Kinderheilk., 118, 143, 1927; Csépai K., Endocrinol., I, 250 1928; Berenzsi C., Klin. Wschr., 2379, 2428, 1929; Coelho E. et Oliveira C. de, C. r. Soc. Biol., Paris, 109, 497, 1932; Taubenhaus M., Klin. Wschr., 626, 1933.

[12] Brehme et György, Parhon C. I. et Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 835, 1931.

Основываясь на теоретическом предположении, что гуанидин вызывает тетанические явления после выпадения функции эпителиальных телец, было исследовано влияние гормона на отравление гуанидином. По Коллипу[3] и Герксгеймеру[4] гуанидиновое отравление не ослабляется. Указание[5] на то, что добавление активного экстракта околощитовидных желез к гуанидину in vitro ослабляет ядовитость последнего, нуждается в проверке.

## IX. РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

В деталях еще неизвестно, какие факторы таким образом регулируют размер внутренней секреции паращитовидных желез, что у здоровых млекопитающих кальций крови сохраняется почти точно на уровне 10 мг%. Несомненно при падении количества гормона в организме наступает компенсаторная гипертрофия или гиперфункция желез, которая, как было упомянуто выше, часто наблюдается при частичной паратиреоидектомии (рис. 38). Вследствие повышенной продукции гормона компенсаторно гипертрофированной ткани паращитовидных желез при нелетальном течении паратиреоидектомии уровень кальция крови у крыс вновь поднимается[6].

Необходимо еще точнее изучить, влияет ли длительный подвоз гормональных экстрактов на гистологическую структуру эпителиальных телец. Положительный ответ на этот вопрос указывал бы на ограничение внутрисекреторной функции. Даже впрыскивание небольших количеств гормона повидимому снижает число митозов в паренхиме эпителиальных телец[7]. Должно быть околощитовидные железы приводятся подвозом гормона в состояние покоя, подобно тому как это наблюдается в отношении щитовидной железы при подвозе гормона щитовидной железы.

У собак и кошек с удаленными симпатическими нервами[8] уровень кальция крови нормален и у них не проявляется никаких симптомов, указывающих на недостаточную функцию околощитовидных желез. Указание на то, что вследствие раздражения шейного симпатического нерва[1] увеличивается выделение гормона, нуждается в проверке.

---

[1] Hunter D. a. Aub J. C., Quart. J. Med., 20, 123, 1926/27; см. также Taylor H. B. a. Weld C. B., Brit. J. exper. Path., 13, 109, 1932; Kay H. D., Physiol. Rev., 12, 384, 1932.

[2] Flinn F. B. a. Seidlin S. M., Bull. Hopkins Hosp., 45, 269, 1929.

[3] Collip J. B. a. Clark E. P., J. of biol. Chem., 64, 485, 1925.

[4] Herxheimer G., Klin. Wschr., 2268, 1927.

[5] Süssmann H., Zschr. exper. Med., 56, 817, 1927.

[6] Halsted W. S., Amer. J. med. Sci., 134, 1, 1907; Pepere A., 1908, по Dragstedt L. R., Physiol. Rev., 7, 499, 1927; Tanberg A., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 27, 575, 1914; Tweedy W. R. a. Chandler C. B., Amer. J. Physiol., 88, 754, 1929; Bülbring и др.

[7] McJunkin F. A. и сотр., Arch. of Path., 14, 646, 1932.

[8] Lamelas J., Amer. J. Physiol., 93, 111, 1930; Bacq Z. M. a. Dworkin S., там же, 95, 614, 1930; см. также Parhon C. I. et Briese M., C. r. Soc. Biol., Paris, 109, 341, 1932.

Имеется указание на то, что после дезиннервации, бифуркации сонных артерий и отрезка аорты околощитовидные железы гипертрофируются[2]. Перерезка блуждающего нерва не влияет на гистологию эпителиальных телец[3].

Одним из факторов, регулирующих функцию паращитовидных желез, должно быть является размер подвоза кальция. Подобно тому как подвоз солей иода влияет на структуру щитовидной железы, недостаток кальция вызывает изменение в гистологии околощитовидных желез. По Люс[4] у крыс, получавших долгое время пищу, бедную кальцием, наблюдается очень резкая гипертрофия околощитовидных желез (рис. 50). Недостаточный подвоз извести способствует появлению такой гипертрофии и у кур[5]. Недостатком кальция можно повидимому объяснить гипертрофию околощитовидных желез у птиц, которым подвозились минеральные кислоты[6]. Исключительно большое увеличение околощитовидных желез наблюдалось у собак, у которых желчь удалялась из организма через фистулу[7]. У таких животных наступает резкое изменение построения костей, которое Дитрих определяет как порозное размягчение. По Леви гистологические изменения соответствуют фиброзному оститу. Так как выведение желчи наружу связано для организма с значительными потерями кальция, повидимому образуется вышеназванная гиперплазия эпителиальных телец.

Еще недостаточно исследовано, как влияет увеличенный подвоз кальция на структуру и функцию околощитовидных желез. Ежедневный подвоз хлористого кальция крысам и морским свинкам[8] в течение 5—35 дней не повлиял на гистологическую структуру желез.

Между приемом пищи и гистологической структурой околощитовидных желез, а значит и с их функцией существует тесная связь. Лишение пищи вызывает дегенеративные атро-

---

[1] Speranskaja-Stepanowa E., Zschr. exper. Med., 79, 523, 1931.

[2] Goormaghtigh N. et Heymans C., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 474, 1931.

[3] Parhon u. Briese.

[4] Luce E. M., J. of Path., 25, 366, 1923; 26, 200, 1923; Aschoff L., Zbl. Path., 33, 19, 1929/23; Hauck H. M. и сотр. Amer. J. Physiol., 103, 480, 1933.

[5] Marine D., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., II, 117, 1914; Steenbock H. и сотр., J. of biol. Chem., 58, 59, 1923; Hughes T. S. и сотр., Poultry Sci., 151, 1925; Oberling Ch. et Guérin M., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 1134, 1931.

[6] Marine D., Special Cystology, I, 575, New York, 1928.

[7] Dieterich H., Beitr. klin., 134, 530, 1925 (лит.); Sénéque J., Presse méd, 516, 1928; Loewy G., там же, 1627, 1931 (лит.).

[8] Parhon u. Briese.

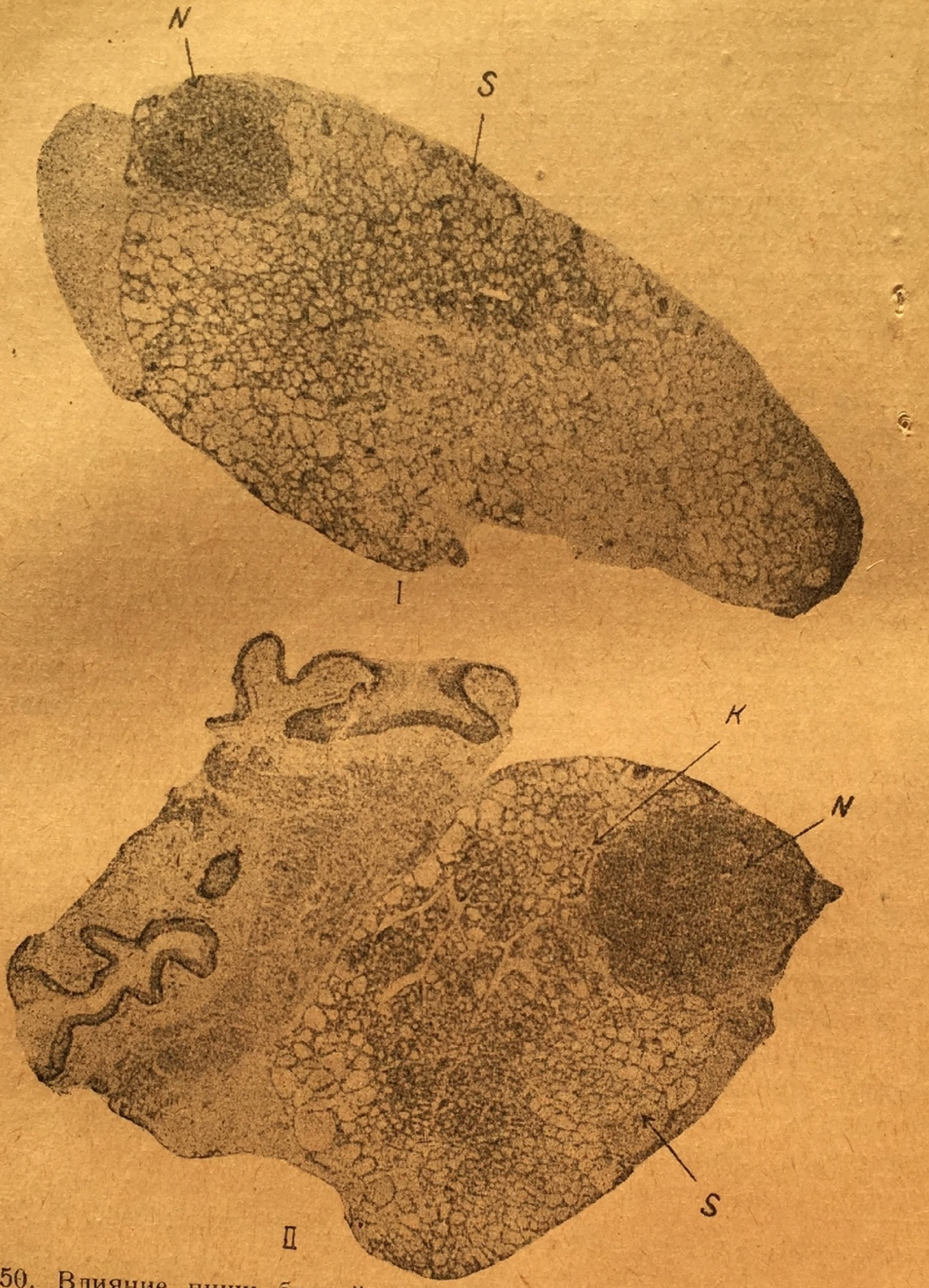


Рис. 50. Влияние пищи, бедной кальцием, на размер паращитовидных желез. Крысы 8 недель. Срезы из щитовидных и паращитовидных желез на уровне максимального диаметра паращитовидной железы. Увеличение 30. I—нормальная пища; II—пища, бедная кальцием. *S*—щитовидная железа; *N*—околощитовидная железа;—*K*—сжатие фоликулов увеличенной паращитовидной железой (Люс).

фические изменения желез[1]. Возможно, что понижение уровня кальция в голодающем организме зависит от гипофункции эпителиальных телец[2].

---

[1] Pepere A., Arch. ital. de Biol., Pisa, 48, 67, 1907; Jackson C. M., Amer. J. Anat., 19, 305, 1916; Cheymol J. et Quinquaud A., Bull. Soc. Chim. biol., Paris, 14, 1048, 1932.

[2] Gates Fr. S. a. Grant, J. H. B., J. of exper. Med., 45, 139, 1927.

Гистологическая структура околощитовидных желез, а также размер их заметно не изменяются после костных переломов (кролик[1]).

Подобно тому как при рахите человека хотя и не всегда, но часто наблюдается гиперплазия эпителиальных телец[2], и при спонтанном рахите крыс[3] или при экспериментальном рахите цыплят[4] и крыс[5] от недостатка витамина D часто наблюдается резкая гиперплазия паращитовидных желез. Гиперплазия провоцируется также недостатком света, так как он вызывает уменьшение витамина D. Гиперпластические эпителиальные тельца часто выделяют при рахите недостаточное количество гормона: как известно, частота рахита и его сезонные колебания параллельны частоте и сезонным колебаниям тетании грудных детей[6]. Готовность к тетании имеется и при экспериментальном рахите животных. Подвоз фосфатов и голодание могут выявить тетанию[7].

Гиперплазия паращитовидных желез, возникшая вследствие недостатка света или витамина D, может быть устранена либо подвозом витамина в виде рыбьего жира, либо образованием витамина в организме под влиянием ультрафиолетового облучения[8]. С этим фактом трудно согласовать указание на то, что ультрафиолетовое облучение нормального кролика вызывает гиперплазию внешних эпителиальных телец[9]. Поскольку облучение смягчает последствия паратиреоидектомии[10], предполагают, что витамин D способствует выделению гормона из эпителиальных телец.

По Гессу и Люису[11] подвоз витамина D повышает уровень кальция крови лишь окольным путем, усиливая секрецию паращитовидных желез. Однако это предположение неправильно[1]. Большие количества эргостерина повышают уровень кальция в крови нормальных животных и после паратиреоидектомии.

---

[1] Parhon C. I. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 109, 245, 1932.

[2] Weichslebaum A., Verh. Ges. dtsch. Naturforsch, 85., 1914; Pappenheimer A. M. u. Minor J., J. med. Res., 42, 391, 1921.

[3] Erdheim J., Denkschrift der mathem. naturw. Kl. Akad. Wien, 90, 1914.

[4] Doyle по Higgins a. Sheard, Nonidez J. F. a. Goodale H. D., Amer. J. Anat., 38, 319, 1926—1927; Higgins G. M. a. Sheard Ch., Amer. J. Physiol., 85, 299, 1928.

[5] Aschoff, Sorour M. F., Beitr. path. Anat., 71, 467, 1923; Higgins a. Sheard, Nonidez a. Goodale.

[6] Лит. у György P., Erg. inn. Med., 36,752, 1929; см. также Freudenberg E, Hdb. Kinderheilk., I, 727, 1931.

[7] Shohl A. T. и сотр., J. of biol. Chem., 73, 655, 665, 1927; 78, 181, 1928; 79, 257, 269, 1928; Cavins A. W., J. of biol. Chem., 59, 237, 1924; Wilder T. S., J. of biol. Chem., 81, 65, 1929.

[8] Higgins a. Sheard, Nonidez a. Coodale, Oberling et Guérin; см. также Higgins G. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 94, 91, 1930.

[9] Grant J. H. B. et Gates Fr. L., J. gen. Physiol., 6, 635, 1924.

[10] Gates Fr. L. a. Grant J. H. B., J. of exper. Med., 45, 115, 1927; Swingle W. W. a. Rhinhold J. G., Amer. J. Physiol., 75, 59, 1925.

[11] Hess A. F. a. Lewis J. M., J. amer. med. Assoc., 91, 783, 1928; Greenwald J. a. Gross J., J. of biol. Chem., 82, 505, 1929; Taylor N. B. и сотр., Canad. med. Assoc. J., 24, 763, 1931; 25, 20, 1931.

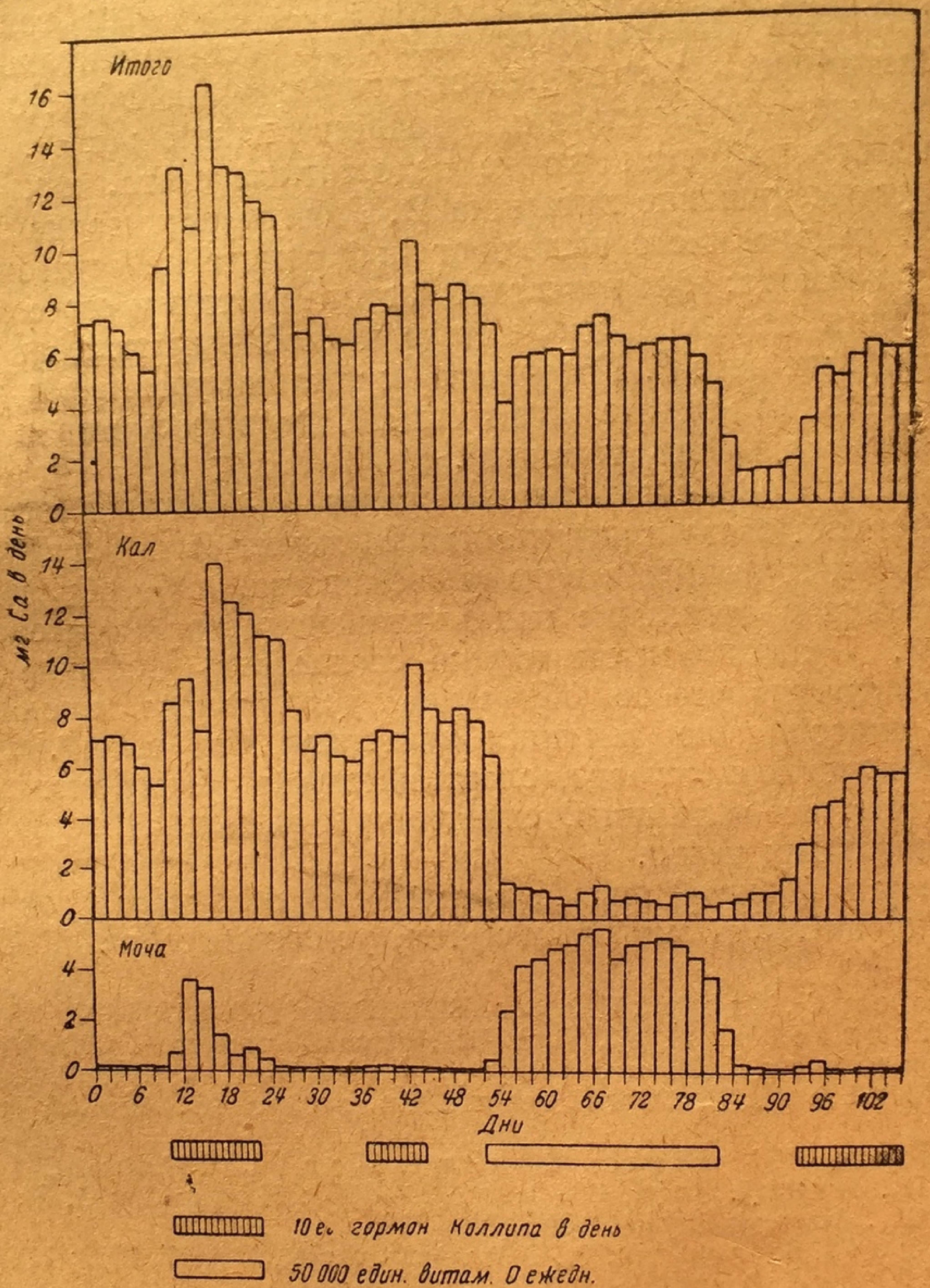


Рис. 51. Взрослые крысы. Сравнение влияния продолжающегося подвоза гормона Коллипа и облученного эргостерина на выделение кальция (Пеглей).

Влияние облученного эргостерина на кальциевый обмен не идентично с влиянием гормона околощитовидных желез[2];

---

[1] Demole V. u. Christ A., Arch. f. exper. Path., 146, 361, 1929; Spies J. W. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 527, 1931; Shelling D. H., J. of biol. Chem., 96, 215, 1932; Harris L. J., Lancet, 222, 1031, 1932; Spreter T. v., Zschr. exper. Med., 85, 19, 1932; Jones J. H., J. biol. Chem., 100, 343, 1933.

[2] Pugsley L. J., J. of Physiol., 76, 315, 1932; см. также Spies и сотр., Shelling D. H., J. of biol. Chem., 96, 229, 1932; Thomson D. L. a. Collip J. B., Physiol. Rev., 12, 309, 1932.

крысы, которые под влиянием подвоза экстракта околощитовидных желез больше не увеличивают выделения кальция, немедленно реагируют на облученный эргостерин и усиливают выделение кальция с мочой, не приобретая «иммунитета». В противоположность действию гормона при этом повышается выделение кальция с калом. У молодых собак, получавших пищу, бедную витамином D, а затем облученный эргостерин, впрыскивания гормона эпителиальных телец в период дачи эргостерина вызывает более резкий подъем уровня кальция в крови, чем у животных, не получавших эргостерина[1]. Гистологические изменения костей тоже различны. Никогда не наблюдается активации образования остеокластов и остеобластов, характерной для подвоза гормона околощитовидных желез[2]. Таким образом связь между недостатком витамина D и эпителиальными тельцами еще недостаточно выяснена. Повидимому гиперплазия околощитовидных желез, возникающая вследствие недостатка противорахитического витамина, связана с гипофункцией; повышение подвоза или образование витамина D устраняет гиперплазию и приводит функцию желез к норме.

Анатомические изменения в околощитовидных железах были обнаружены при хроническом свинцовом отравлении[3] и при хроническом и остром отравлении фтористым натрием[4]. Они возникают одновременно с расстройством структуры костей и позволяют предположить, что эти яды могут влиять на выделение гормона околощитовидных желез.

## X. ВЗАИМНАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ОКОЛОЩИТОВИДНЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ И ДРУГИМИ ВНУТРИСЕКРЕТОРНЫМИ ОРГАНАМИ

### а) Половые железы

По мере роста яйца в яичниках или трубах голубя[5] и курицы[6] резко повышается уровень кальция в крови (например с 13,4 мг% в среднем у 20 кур до 23,5 мг% в среднем у 14 кур). Одновременно увеличивается вес эпителиальных телец и их гистологическая структура меняется. Можно предположить, что эти изменения являются выражением повышенного выделения гормона околощитовидными железами.

---

[1] Morgan A. F. a. E. A. Garrison, J. of biol. Chem., 85, 687 1930.

[2] Selye H., Endocrinology, 16, 547, 1932.

[3] Rutishauser E., Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 3, 300, 1932.

[4] Pavlovic R. A. et Tihomirov D. M., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 497, 1932. См., с друг. стороны, Hauck H. M. и сотр., Amer. J. Physiol., 103, 480, 1933.

[5] Riddle O., a. Reinhart, W. H., Amer. J. Physiol., 76, 660, 1926.

[6] Sun T. P. a. MacOvan, M. M., J. of Physiol., 70, Proc. IV, 1930; MacOvan M. M., Quart. J. exper. Physiol., 21, 383, 1932.

Как уже было сказано в I томе, беременность способствует возникновению тетании у женщин и животных. Очень часто отмечалось, что латентная тетания, возникшая у самок вследствие недостаточности околощитовидных желез, проявлялась во время беременности[1]. Беременные суки после паратиреоидектомии умирают скорее, чем небеременные[2].

Во время течки тетания может проявиться у латентно тетанических сук[3]; лактация также может провоцировать приступы[4].

Впрыскивание гонадотропного гормона передней доли гипофиза и гормона яичников не влияет на кальциевый обмен нормальных самок[5]. Суки с латентной тетанией[6], возникшей вследствие недостаточности околощитовидных желез после тирео- и паратиреоидектомии, заболевали тетанией, и в крови их снижался уровень кальция после впрыскивания гонадотропного гормона мочи беременных. Ухудшение тетании происходит одновременно с наступлением течки. После прекращения подвоза гормона тетанические явления исчезли лишь у части животных. Уровень кальция крови частично оставался низким. Подвоз гонадотропного гормона не ухудшает латентной тетании у собак-самцов и сук с удаленными яичниками.

Опасность тетании, которая особенно велика у животных с недостаточной функцией околощитовидных желез, во время течки, беременности и лактации может быть устранена непрерывной дачей облученного эргостерина. Для того чтобы предупредить проявление тетании, необходимо во время беременности и лактации подвозить большее количество эргостерина, чем до и после этих периодов[7].

Из констатации факта повышенной готовности к тетании латентно тетанических животных во время беременности видно, что ткань околощитовидных желез зародыша не в состоянии возместить недостаток гормона в материнском организме. Были проведены опыты впрыскивания 100 единиц гормона Коллипа в зародыш, однако это не повело к повышению уровня кальция в крови матери[1]; из этого можно сделать заключение, что недейственность ткани эпителиальных телец зародыша повидимому зависит не от того, что их функция недостаточно велика, а от того, что гормон не проходит через плаценту.

---

[1] Лит., том I, стр. 50, сноска 4, Halsted W. S., Bull. Johns Hopkins Hosp. Rep., I, 373, 1896; Wassale G., Arch. ital. de Biol., Pisa, 30, 49, 1897; Pineles F., Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien. Math.-naturwiss. Kl., 113, Abt. 3, 199, 1904; Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 14, 120, 1905; Dtsch. Arch. klin. Med., 85, 49, 1906; Massaglia A. C., там же, 48, 109, 1907; 50, 367, 1909; Zbl. Path., 24, 577, 1913; Endocrinol., 5,309, 1921; Adler L. u. Thaler H., Zschr. Geburtsch., 62, 194, 1908; Dragstedt L. R. и сотр. Amer. J. Physiol., 69, 477, 1924; Chandler S. B., Anat. Rec., 53, 105, 1932. и пр.

[2] Carlson A. J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 10, 183, 1913; Werelius A., Surg. etc., 16, 141, 1913; по Dragstedt, Ruggeri G., Monit. ostetr.-ginec., 3, 608, 1931.

[3] Luckhardt A. B. a. J. Blumenstock, Amer. J. Physiol., 63, 409, 1923; Dragstedt и сотр.

[4] Dragstedt и сотр., Dragstedt L. R., Physiol. Rev., 7, 499, 1927; Chandler.

[5] Dixon T. F., Biochemic. J., 27, 410, 1933; Mathieu F., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 903, 1933.

[6] Mathieu.

[7] Kozelka F. L. и сотр., J. of biol. Chem., 100, 715, 1933.

Удаление половых желез у собаки не изменяет содержания кальция в крови[2].

Влияние кастрации на явления недостаточности околощитовидных желез еще недостаточно изучено. Проявления тетании этим не задерживаются[3]. Понижение уровня кальция в сыворотке после тирео- и паратиреоидектомии может быть вызвано и после кастрации[4]. У петухов, кастрированных в молодости, околощитовидные железы несколько гипертрофируются[5].

Влияние хронической недостаточности околощитовидных желез на развитие половых желез молодых животных также еще мало изучено. По Гамметту[6] развитие половых желез несколько задерживается, однако не более общей задержки роста животного.

### б) Гипофиз

У паратиреоидектомированных крыс наблюдаются гистологические изменения, особенно в передней доле гипофиза[7]. Однако нельзя решить, зависит ли задержка роста паратиреопривных крыс от гипофункции передней доли.

У гипофизектомированных головастиков и собак[8] наблюдается гипоплазия паращитовидных желез.

### в) Надпочечники

Как уже было сказано в I томе, определенного влияния паратиреоидектомии или подвоза гормона Коллипа на действие адреналина не наблюдается. По Глею и его сотрудникам[9] содержание адреналина в надпочечниках собаки не изменяется после тирео- и паратиреоидектомии; значительное уменьшение количества кальция крови снижает выделение адреналина после раздражения n. splanchnicus.

---

[1] Hoskins F. M. a. Snyder F. F., Amer. J. Physiol., 104, 530, 1933; см. также Ujile Sh., Tohoku J. exper. Med., 20, 34, 1932.

[2] Cheymol J. et Quinquaud A., C. r. Soc. Biol., Paris, 195, 287, 1932.

[3] Hutchison R., J. of Physiol., 23, 178, 1898—1899; Cheymol et Quinquaud.

[4] Parhon C. I. et Derevici H., C. r. Soc. Biol, Paris, 104, 441, 1930.

[5] Juhn M. a. Mitchell J. B. jr., Amer. J. Physiol., 88, 177, 1929.

[6] Hammett Fr. S., там же, 77, 527, 1926.

[7] Kojima, M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 319, 1917; Poos G., Zschr. exper. Med., 54, 709, 1927.

[8] Koster S., Pfl. Arch., 224, 212, 1930.

[9] Gley E. et Czarnecki E., J. Physiol. et Path. gén., 28, 342, 1930.

Подвоз гормона Коллипа несколько повышает содержание холестерина в надпочечниках собаки[1]. При фиброзном остите у человека, сопровождаемом опухолью паращитовидных желез, наблюдается гиперплазия надпочечников[2].

По Гулеке[3] удаление надпочечников устраняет острые явления тетании. Однако это удавалось только при условии, если вместе с эпителиальными тельцами полностью удалялась щитовидная железа. При этом животные погибали максимум через 3 дня после удаления надпочечника, однако без появления судорог. Перевязка вен надпочечников ослабляла судороги, но полностью их не выключала.

При полном иссечении надпочечников у нормальных кошек и собак у части животных наблюдалось повышение содержания кальция в крови[4].

**г) Щитовидная железа см. стр. 216.**
**д) Инсулярные клетки см. стр. 434.**

---

[1] Parhon C. I. et Werner G., C. r. Soc. Biol, Paris, 107, 401, 1931.
[2] Paul F., Beitr. path. Anat., 87, 503, 1931.
[3] Guleke N., Arch. klin. Chir., 94, 496, 1911.
[4] Taylor N. B. a. Caven W. R., Amer. J. Physiol., 81, 511, 1927; Rogoff J. M., Stewart C. N., там же, 86, 25, 1928.

## ГЛАВА ТРЕТЬЯ

# ИНСУЛЯРНЫЕ КЛЕТКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## I. ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ ЗНАЧЕНИЯ ИНСУЛЯРНЫХ КЛЕТОК

Первые исследования влияния удаления поджелудочной железы у животных были проведены в то время, когда еще не предполагали наличия связи между функцией поджелудочной железы и сахарной болезнью. Уже во второй половине XVII столетия Бруннер[1], а позже Галлер[2] удаляли части поджелудочной железы у собак. Клебс и Мунк[3] (1864) повидимому являются первыми учеными, предпринявшими удаление поджелудочной железы и перевязку ее протоков в целях выяснения связи между железой и сахарной болезнью. Правда, они получили отрицательные результаты, хотя уже в 1851 г. Бушарда[4] указал на наличие таких связей. Как и многие клиницисты до него, он установил, что в отдельных случаях одновременно с сахарной болезнью встречаются заболевания поджелудочной железы. Однако лишь в 1877 г. после дополнительных указаний Лансеро[5] и Лагесса на эту связь было обращено всеобщее внимание.

Дальнейшие опыты удаления поджелудочной железы[6] или выключения ее ткани путем закупорки или перевязки протоков железы[7], проведенные например Бушарда и Клод Бернаром, не дали ясных результатов и имеют лишь небольшое историческое значение.

В 1889 г. был впервые получен экспериментальный панкреатический диабет. Почти одновременно де Доминичис[8], а также

---

[1] Brunner C. по von Mering J. u. Minkowski O., Arch. f. exper. Path., 26, 371, 1890.

[2] Haller по Bouchardat A., De la glykosurie, Paris, 1883.

[3] Klebs u. Munk по v. Mering u. Minkowski.

[4] Bouchardat, см. выше.

[5] Lancereaux E., Bull. Acad. Méd., Paris, II, ser. 6, 1215, 1877; 19, 588, 1888.

[6] См. у v. Mering u. Minkowski.

[7] См. у Hédon E., Arch. internat. Méd. expér., 3, 341, 1891; Bouchardat.

[8] De Dominicis N., Giorn. internat. Szi. Med., II, 801, 1889.

Меринг и Минковский[1] сообщили, что удаление поджелудочной железы у собак вызывает гликозурию. В то время как первый неправильно истолковал свои наблюдения и полагал, что диабет не является обязательным следствием удаления поджелудочной железы, Меринг и Минковский ясно представляли себе значение своих наблюдений. Основным планом их работы было исследовать влияние выпадения внешней секреции поджелудочной железы на усвоение определенного вида жира. Уже в первой работе они обратили внимание на то, что выпадение внешней секреции поджелудочной железы в кишечник не вызывает диабета, и пришли к следующему выводу: «Нормальной функцией поджелудочной железы является регулирование потребления сахара в организме; выпадение этой функции является причиной диабета». Правильность этого предположения была подтверждена в течение последующих лет рядом видоизмененных опытов, которые проводились преимущественно вследствие отрицательной точки зрения Пфлюгера на теорию Меринга и Минковского.

Со времени появления диссертации Лангерганса известно, что в поджелудочной железе наряду с паренхимой, обладающей внешней секрецией, имеется ткань, которая позже была названа островками Лангерганса. Лангерганс не смог составить себе ясное представление о функции этой ткани; он предполагал, что открытые им клетки находятся в связи с нервным аппаратом железы.

Еще до открытия экспериментального панкреатического диабета Лагесс[2] высказал предположение, что островки Лангерганса обладали внутрисекреторной функцией. Правда, еще до него было указано на возможное наличие эндокринной функциии у поджелудочной железы.

Еще до открытия экспериментального диабета была проделана ценная работа по выяснению вопроса, вызывается ли диабет выпадением функции клеток паренхимы или инсулярных клеток. Было установлено, что перевязка протоков поджелудочной железы ведет к гибели паренхимы, но что после этого не возникает сахарной болезни. Однако лишь в 1900 г. работами Соболева[3] и Шульца[4] было выяснено, что после перевязки протока погибает лишь паренхима, а островки еще долгое время остаются нетронутыми. Соболев предположил, что «именно островки Лангерганса являются морфологическим субстратом той функции поджелудочной железы, которая играет роль при превращении углеводов». Время показало его правоту.

---

[1] v. Mering J. u. Minkowski O., Zbl. klin. Med., 10, 393, 1889; они же, Arch. f.exper. Path., 26, 371, 1890; Minkowski O., Berl. Klin. Wschr., 90, 1892.

[2] Laguesse E. G., Soc. Biol., Paris, 44, 622, 819, 1893.

[3] Ssobolew L. W., Virch. Arch., 168, 91, 1902.

[4] Schulze W., Arch. mikr. Anat., 56, 491, 1900.

Патологоанатомические исследования поджелудочных желез людей, погибших от диабета, не дали окончательного решения вопроса. Правда, было выявлено особое значение инсулярных клеток; но островки так часто оказывались нормальными или ясно поврежденными, что многие патологи еще долгое время сомневались в причинной связи между заболеванием инсулярных клеток и диабетом. Решающее значение инсулярных клеток было подтверждено экстирпацией инсулярной ткани у костистых рыб, у которых последнее почти полностью отделено от собственной ткани железы. Удаление этой ткани вызывало сахарный диабет[1]. Впрочем ко времени этих опытов вопрос был уже решен открытием инсулина.

Для того чтобы выяснить, обладает ли поджелудочная железа функцией противоядия, которая связана с сохранностью ее ткани и предупреждает возникновение сахарного диабета, или же железа выделяет гормон, регулирующий углеводный обмен, были сделаны попытки понизить размер гликозурии кормлением поджелудочной железой или введением экстрактов из нее. Эти опыты были проведены непосредственно после открытия экспериментального диабета. Большинство из них дали абсолютно отрицательный результат или же были настолько разноречивы, что еще в 1913 г. дали Меклоду и Пирсу право утверждать, что окончательного доказательства гормональной функции поджелудочной железы еще не имеется.

Мы не будем здесь останавливаться на изложении всех опытов с замещением. Разберемся лишь в работах, давших правильное представление о выборе особого исходного материала или же занимавшихся разработкой особых методов экстрагирования, или же наконец в работах, при помощи которых с большим или меньшим успехом был получен экстракт, действующий против сахарного диабета. Будучи убеждены, что гормон образуется именно в инсулярных клетках поджелудочной железы, Диамар[2], а также Ренни и Фрезер[3] применяли для изготовления препаратов не всю поджелудочную железу, а почти чистую инсулярную ткань костистых рыб. Вытяжки давались преимущественно внутрь и только один раз парентерально. Они не добились окончательного успеха, хотя возможно, что эти авторы могли получить положительный результат, если бы они провели систематические опыты с парентеральным подвозом.

---

[1] Литер. см. у Pflüger E., Pfl. Arch., 108, 115, 1905; Leshke E., Arch. f. Physiol., 401, 1910, Macleod J. J. R., Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, Berlin, 1927; см. также Vahlen E., Zschr. physiol. Chem., 59, 194, 1909; 90, 158, 1914; Mohr L. и тот же, там же, 198.

[2] Diamare V., Mem. 2. Internat. Mschr. Anat. Physiol., 22, 1905, по Zbl. Physiol., 19, 545, 1905; литература.

[3] Rennie J. и Fraser Th., Biochemic. J., 2, 7, 1907.

Блюменталь[1] применял для экстрагирования поджелудочной железы алкоголь, который позже позволил получить из нее инсулин. Однако он также не получил ясных результатов.

Препарат, в некоторой степени обладающий терапевтическими свойствами, впервые получил Зюльцер со своими сотрудниками Дорном и Марксером[2]. В качестве исходного материала Зюльцер применял поджелудочные железы телят, у которых в целях накопления гормона за несколько часов до иссечения были перевязаны панкреатические железы. Они получили безбелковые экстракты, впрыскивание которых как в день инъекции, так и в последующие дни понижало (но не прекращало) выделение сахара диабетических собак, а у людей-диабетиков наряду с не чрезмерно резким понижением выделения сахара вызывало сильное падение выделения ацетона. Работы Зюльцера не дали практически применимой терапии замещения, так как у многих леченных больных появлялась лихорадка и озноб. Скотт[3] исходил из предположения, высказанного уже другими исследователями, что ферменты паренхимы поджелудочной железы могут разрушить гормон, действующий против сахарной болезни. Поэтому он применял для экстрагирования алкоголь или подкисленную воду, а в качестве исходного материала брал железы, в которых сецернирующая паренхима загустела вследствие предварительной перевязки выводного протока железы. Парентеральный подвоз таких вытяжек, правда, приводил к резкому уменьшению выделения сахара и к общему улучшению самочувствия собак с панкреатическим диабетом, но Скотт не решился приписать это действию гормона.

С 1913 по 1916 г. Мерлин и Кремер[4] работали над задачей получения активных вытяжек из поджелудочной железы. Они также несомненно получили активные вытяжки, которые отчасти прекращали гликозурию у собак с панкреатическим диабетом. Но и они возможно вследствие излишнего скептицизма не сочли свои опыты доказательными.

Незадолго до получения инсулина Паулеско[5] в 1921 г. добился полного успеха. Его вытяжки уже в течение нескольких часов понижали уровень сахара крови при парентеральном введении собакам, лишенным поджелудочной железы. Уменьшение сахара крови было пропорционально количеству экстракта. Количество ацетоновых тел в крови и моче понижалось. Паулеско наблюдал гипогликемию и у нормальных собак. Для активной составной части поджелудочной железы он предложил название панкреин. После опубликования первых работ об инсулине исследователей из Торонто Глей[1] предложил вскрыть и опубликовать письмо, переданное им в Парижское биологическое общество еще в 1905 г. В этом письме он указал на то, что инсулярные клетки повидимому повинны в возникновении панкреатического диабета. Он приготовил вытяжки из поджелудочных желез, ставших склеротичными вследствие перевязки выводного протока. Впрыскивание этих вытяжек понижало уровень сахара в моче собак с панкреатическим диабетом. Независимо от торонтских исследователей Штубер и Крастель[2] были также близки к цели. Таким образом целый ряд исследователей был близок к цели еще до открытия инсулина. Если полный успех выпал на долю исследователей из Торонто, а не этих ученых, то это в первую очередь зависело от того, что первые проводили свои опыты гораздо более систематично и с гораздо более точными теоретическими обоснованиями.

---

[1] Blumenthal F., Zschr. physik. u. diät. Ther., 1, 250, 1898.

[2] Zuelzer G., Dohrn M. u. Marxer A., Dtsch. med. Wschr., 1380, 1908; Zuelzer G., Zschr. exper. Path. u. Ther., 5, 307, 1909; см. также Rorschbach J., Dtsch. med. Wschr., 2053, 1909; Arch. f. exper. Path., 60, 131, 1909.

[3] Scott E. L., Amer. J. Physiol., 29, 306, 1912; см. также Macleod и др.

[4] Murlin J. R. a. Kramer B., J. of biol. Chem., 15, 365, 1913; они же и Scott L. E., J. metabol. Res., 2, 19, 1922.

[5] Paulesco N. C., C. r. Soc. Biol, Paris, 85, 555, 558, 559, 90, 714, 1924; Arch. intern. Physiol., 16, 85, 1921.

В конце 1920 г. Бантинг[3], изучив одну монографию об островках Лангерганса, обратился к директору физиологического института в Торонто Меклоду[4] с предложением употребить в качестве исходного материала железы, свободные от фермента вследствие перевязки выводного протока; таким путем он надеялся исключить ферментативное разрушение гормона во время приготовления экстракта. В начале 1921 г. он совместно с Бестом начал опыты по приготовлению активной вытяжки. Таким образом Бантинг исходил из тех же предпосылок, как до него Глей и Скотт, а еще раньше Соболев.

Еще в 1902 г. Соболев на основании этих соображений сделал следующее предложение: «эта анатомическая изоляция (после перевязки выводного протока) позволяет испробовать рациональную органотерапию». Работа Соболева появилась в анатомическом журнале, и на нее не обратили должного внимания (этого обстоятельства не следует забывать).

Вытяжки, приготовленные Бантингом и Бестом из склерозированной ткани поджелудочной железы, оказались активными при панкреатическом диабете у собаки. Сахар крови понижался до нормального уровня.

Но скоро наступило затруднение, которое тоже было предусмотрено Соболевым и для преодоления которого он сделал определенное предложение: «так как очень трудно получить большое количество желез, в которых сохранились лишь островки, можно было их заменить железами новорожденных животных, в которых островки хорошо развиты по сравнению с паренхимой; к тому же поджелудочная железа новорожденных мало приспособлена к пищеварительной деятельности и поэтому можно надеяться, что пищеварительные соки не повредят веществам, выделяемым островками. Во всяком случае можно надеяться, что в ближайшее время будет разрешен вопрос, удастся ли таким путем уменьшить страдание диабетиков». И это предложение Соболева, сделанное почти за 20 лет до открытия инсулина, осталось незамеченным.

---

[1] Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 87, 1322, 1922.

[2] Krastel A. R. (u. B. Stuber), Biochem. Zschr., 138, 56, 1923.

[3] Banting F. G. и сотр., J. metabol. Res., 2, 547 и след., 1922.

[4] См. у Macleod J. J. R., Quart. J. exper., Physiol., Suppl., vol. I, 1923.

В 1921 г. канадские исследователи применили поджелудочные железы зародыша для получения вытяжки. Предположение Соболева оказалось справедливым: вытяжки были активны. Наконец оказалась активной инсулярная ткань костистых рыб, которая была предложена в качестве исходного материала Диамаром, Кулябкой и Ренни и Фрезером.

Дальнейший путь для получения активных вытяжек из нормальной поджелудочной железы млекопитающих был указан Зюльцером и Скоттом; экстрагирование кислым алкоголем дает активные экстракты. Затем Коллип указал методы очистки алкогольных экстрактов, которые позволили в 1922 г. испробовать их клиническое действие.

Канадские исследователи дали гормону название инсулин, которое уже раньше предложено Мейером и Шарпей-Шефером. Инсулин—это альбумоза, которая повидимому связана с остальными частями протоплазмы инсулярных клеток. Абелю и его сотрудникам[1] впервые удалось получить повидимому чистый кристаллический инсулин. Очень большая молекула инсулина содержит много серы, которая отчасти может быть отщеплена.

За десятилетие, прошедшее со времени открытия инсулина, было опубликовано больше работ о его физиологии и фармакологии, чем о каком-либо другом физиологически важном веществе. Если дать себе труд изучить громадное количество этих работ, нельзя не почувствовать разочарования, так как многие из них далеко не стоят на высоком уровне опытов ученых, открывших панкреатический диабет и инсулин. Многие теории поддерживались бы лишь краткое время, если бы в отношении работ по инсулину занял критическую позицию такой образованный и строгий критик, как Пфлюгер. Его острая критика немало способствовала тому, что в области экспериментального исследования панкреатического диабета многие теории скоро были заменены окончательными выводами. Физиологические исследования еще не внесли последней ясности в сущность экспериментального панкреатического диабета и действия инсулина. Тем не менее имеющиеся данные позволяют решить, что из обеих важнейших теорий диабета и инсулина, с одной стороны, при отсутствии инсулина задержка в потреблении сахара, а с другой стороны—чрезмерное сахарообразование, ни одна не победит. Обе теории должны быть синтезированы.

---

[1] Abel J. J., Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A., 12, 132, 1926; он же и сотр., J. of Pharmacol., 31, 65, 1927; 32, 367, 1928.

## II. АНАТОМИЯ, ГИСТОЛОГИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЯ ИНСУЛЯРНЫХ КЛЕТОК[1]

Группы клеток, впервые описанные Лангергансом[2] в 1869 г., образованы из цилиндрически кубических клеток, более светлых, чем клетки паренхимы с внешней секрецией. Они свободны от открытых Клод Бернаром зимогенных зернышек, которые типичны для клеток собственно паренхимы. Инсулярные клетки плохо окрашиваются большинством красок. Они, как сказано, не содержат зимогенных зернышек, но в них имеются зернышки, которые в одних клетках могут быть обнаружены кислыми, в других же щелочными красками. Кроме того в клетках включены капельки жира.

Инсулярные клетки образуют почти шарообразные скопления, поперечник которых у человека обычно равен 40—400 μ. Общая масса инсулярных клеток по разным оценкам равна 1/30—1/100 веса поджелудочной железы. Оценки числа островков еще весьма разноречивы; повидимому на 1 мг ткани у человека приходится 10—20 островков. В хвостовой части железы больше островков, чем в головной. Островки непосредственно не сообщаются с выводными протоками поджелудочной железы. Они не окружены замкнутой капсулой и обильно снабжены капилярами, образующими сосудистые клубки. Лимфатические сосуды повидимому в них отсутствуют. Кровь из поджелудочной железы поступает в воротную вену. В островках между отдельными клетками заканчивается пуговкообразными утолщениями множество нервных волокон, часть которых происходит из блуждающего нерва. Лагесс впервые указал в 1893 г., что инсулярные клетки образуются из тех же клеток, которые образуют клетки поджелудочной железы с внешней секрецией. Они происходят из эпителиальных закладок, которые в свою очередь образуются из выпячиваний эктодермальной передней кишки. Инсулярные клетки отделяются от материнских клеток, а путем клеточного деления возникают тяжи, которые затем образуют островки.

---

[1] Biedl A., Inn. Sekr., 3. Aufl., II, 370, 1916; Sharpey-Schafer E., Endocrine Organs, 2. Aufl., II, 335, 1926; Herxheimer G., Handb. inn. Sekr., I, 25, 1928; Kraus E. J. u. Weichselbaum A., Handb. spez. path. Anat. Hist,. 5, 622, 1929.

[2] Langerhans P., Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse, дисс. Berlin, 1869.

Образование островков не заканчивается к концу эмбрионального периода; примерно еще до пятого года жизни число островков у человека продолжает нарастать.

Еще не совсем выяснено, встречается ли новообразование клеток и у взрослых. Большинство гистологов отвечает на этот вопрос утвердительно, по крайней мере в отношении тех случаев, когда часть клеток перестает функционировать.

Очень много гистологических работ посвящено вопросу, прав ли Лагесс[1], который впервые утверждал, что в послеэмбриональном периоде возможен переход клеток паренхимы в инсулярные клетки и наоборот. Большинство современных исследователей отклоняет лагессовскую теорию балансирования[2].

Сравнительноанатомическое исследование установило важнейший факт, что у костистых рыб территориальная связь между островками и паренхимой с внешней секрецией гораздо менее тесна, чем у высших развитых позвоночных животных[3]. Было доказано, что тельца, расположенные у костистых рыб вблизи печени, желчного пузыря и селезенки (впервые описанные Станниусом[4] в 1846 г.), преимущественно состоят из инсулярных клеток; ткань же с внешней секрецией расположена в виде длинных тонких тяжей вдоль кишечника и почти свободна от инсулярных клеток. Нужно однако подчеркнуть, что тельца Станниуса нередко покрыты тонким слоем ткани поджелудочной железы, содержащей зимогенные зернышки. Таким образом у костистых рыб обе ткани разделены лишь относительно. После частичного удаления поджелудочной железы в оставшейся ее части часто обнаруживаются ясные признаки компенсаторной гипертрофии. Островки увеличиваются, а кроме того повидимому из эпителия протока образуются новые островки. Иногда же в оставшейся части наблюдаются склеротические изменения, возникающие повидимому вследствие нарушения кровоснабжения или же вследствие воспалительных процессов. После перевязки выводного протока поджелудочной железы ткань с внешней секрецией почти полностью погибает в течение нескольких месяцев, инсулярные же клетки сохраняются и не атрофируются. Этот факт был в основном доказан гистологическими работами Шульца, Соболева и Лагесса и его сотрудниками[5]: по некоторым авторам перевязка, которую впервые провел Павлов[1], может даже вызвать новообразование островков, увеличение имеющихся островков и увеличение количества зернышек в инсулярных клетках. По Герксгеймеру и Мольденгауеру гипертрофия и увеличение числа зернышек особенно заметны в поджелудочной железе курицы. Впрыскивание парафина, масла или мыла в выводной проток действует на структуру железы так же, как перевязка[2].

---

[1] См. у Laguesse E. G., J. Physiol. et Path. gén., 13, 6, 1911; см. также van Herwerden M. A., Anat. Anz., 42, 430, 1912.

[2] См. Heubert K., Arch. Entw. mechan. III (Festchrift Driesch I) 29, 1927; Kohn A., в Handb. norm. path. Physiol., XVI, I Hälfte, Correl. II I, стр. 53, 1930; Liegner B., Zschr. mikrosk. anat. Forsch., 30, 494, 1932.

[3] См. у Herxheimer L. c.—Macleod L. c.—McCormick N. A., Trans. roy. canad. Inst., 15, 57, 1924.

[4] Stannius F. H. u Stannius u. Siebold, Lehrb. vergl. Anat., 2, 1846.

[5] Schulze W., Arch. mikrosk. Anat., 56, 491, 1900 (лит.); Ssobolew S. W., Zbl. Pathol., II, 102, 1900; Virch. Arch., 168, 91, 1902.

Если пересадить поджелудочную железу (сохраняя сосуды в целости) например под кожу живота, через некоторое время междольковая соединительная ткань начинает разрастаться и появляются дегенеративные изменения, особенно в паренхиме с внешней секрецией[3]. Иногда наблюдается и дегенерация островков, однако в общем они больше способны к сопротивлению и дольше функционируют, чем клетки паренхимы, содержащие зимогенные зернышки.

Влияние голода и подвоза пищи, а также ядов на гистологию островков см. стр. 408 и 416. Выделение гормона инсулярными клетками см. стр. 405.

## III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ОСТРОВКОВ

В 1845 г. Бушарда впервые ясно понял, что у диабетиков имеются изменения в поджелудочной железе[4] (до того были опубликованы лишь отдельные сообщения об этом). В 1893 г. Лагесс подчеркнул, что повреждение инсулярных клеток имеет решающее значение для возникновения диабета; это воззрение, встречавшее еще сильное противодействие в начале этого столетия, в настоящее время всеми признано правильным. В большинстве случаев диабетическое повреждение инсулярных клеток является следствием артериосклеротических изменений сосудов поджелудочной железы. Часто уменьшается число и размер островков. Наблюдаются различные виды дегенерации: различают гидропическую, гиалиновую и склеротическую дегенерации. Наряду с атрофичными и дегенерировавшими островками нередко наблюдаются признаки регене-

---

Laguesse E. et A. Gontier de la Roche, C. r. Soc. Biol., Paris, 54, 854, 1902; см. также Biedl A., Inn. Sekr., 3. Aufl., Teil. II, S. 375, 1916; Macleod J. J. R., Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, Berlin, 1927; Herxheimer C., Handb. inn. Sekr., I, 66, 1928.

[1] Pawlow S., Pfl. Arch., 16, 123, 1878.

[2] Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 44, 841, 1892; Thiroloix F., там же, 966 и др.

[3] Подробности у Macleod J. J. R., Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, s. 23, 1927.

[4] Herxheimer G., Handb. inn. Sekr. I, 42, 1928; Kraus E. J. u. A. Weichselbaum, Handb. spez. path. Anat. Hist., 5, II, 657, 1929.

рации не заболевших островков, что повидимому является выражением стремления к компенсации.

Ясное представление о сущности диабета мы получили лишь тогда, когда химические воззрения приобрели право гражданства в медицине.

В конце XVIII столетия Добсон определил, что моча диабетика (на сладкий вкус которой обратил внимание Виллис еще в XVII веке) содержит сахар. В 1815 г. Шеврелю удалось доказать, что в этой моче содержится виноградный сахар. В 1835 г. Амброзиани выяснил, что сахар в моче появляется вследствие повышения его уровня в крови. Это открытие окончательно определило диабет как нарушение углеводного обмена.

Как правило обнаруживают повышение уровня сахара крови с 0,1 до 0,25% (в тяжелых случаях) и часто до свыше 0,5% при диабетической коме в конечной стадии заболевания. Вследствие повышения содержания сахара в крови начинается выделение сахара почками: в тяжелых случаях за сутки может выделиться свыше 100 г. Для выделения сахара почки нуждаются в воде; размер диабетической полиурии примерно пропорционален количеству сахара. Мы не будем здесь останавливаться на многочисленных клинических наблюдениях, служащих основанием для построений теорий о сущности расстройств обмена веществ при диабете. Следующие наблюдения имеют особенно важное значение.

Подвезенный сахар менее или более полно выделяется диабетиком. Тенденция к образованию и накоплению гликогена у него явно слабее тенденции к гликогенолизу: у людей, погибших от диабета, мышцы и печень бедны гликогеном. Так как дыхательный коефициент диабетиков обычно намного ниже 1, а иногда и ниже 0,65 и подвоз виноградного сахара его или совсем не повышает или повышает в самой незначительной степени, сделали вывод, что при диабете понижена способность организма сжигать сахар. Однако основной обмен не уменьшается. Таким образом если принять вышеуказанное предположение за истину, необходимо считать, что одновременно усиливается сжигание не углеводов. Даже при выключении углеводов из диеты диабетиков продолжается выделение сахара с мочой; источник этого сахара в первую очередь находят в белках. Энергия расщепления белков обычно остается неизменной, повышение наблюдается лишь в тягчайших случаях. Вопрос об образовании сахара из жиров пока еще не получил общепризнанного решения. При диабете, как и при других видах обеднения печени гликогеном, депо жира в организме опустошаются и повышается уровень жира в печени и крови.

Галлерворден в 1880 г. впервые вывел заключение о наводнении организма диабетиков кислотами, так как они выделяют с мочой больше амониевых солей, чем здоровые. После этого Штадельман указал в 1883 г., что кислоты, выделяемые в повышенном количестве, не относятся к кислотам, обычно находимым в моче. Год спустя Минковский, а также Кюльц обнаружили β-оксимасляную кислоту, которая наряду с ацетуксусной кислотой определяет диабетический ацидоз. Лишь в тяжелых случаях количества ацетуксусной и β-оксимасляной кислот превышают 6 и соответственно 60 г. Организм нейтрализует часть этих кислот не только повышенной продукцией $NH_3$, но и Ca, Mg. Относительно более сильные кислоты—ацетуксусная и β-оксимасляная—вытесняют более слабые кислоты из их связей с основаниями. Уменьшение количества углекислоты, связанной в крови и тканевых жидкостях в виде бикарбонатов, является наиболее легко определимым выражением этого вытеснения. Нормально из 100 см$^3$ крови можно получить около 60 см$^3$ бикарбонатной углекислоты, при тяжелом же диабете это количество понижается до 20—30 см$^3$ и ниже. Уменьшение количества бикарбонатной углекислоты и освободившаяся углекислота передвигают реакцию крови в менее щелочную сторону. Вследствие этого возбуждается дыхание, и эта гипервентиляция приводит к повышению удаления углекислоты из крови, пока отношение бикарбонатной углекислоты к свободной углекислоте крови опять не приблизится к норме. Таким образом по мере нарастания отравления кислотами понижается содержание свободной углекислоты примерно пропорционально уменьшению бикарбонатной.

За этой первой стадией повышенного накопления кислот (ацидоз) в тягчайших случаях следует стадия диабетической комы. Наблюдается затемнение или полная потеря сознания с резким центральным возбуждением дыхательной деятельности (Куссмауль, 1874), кровяное давление падает, и может наступить смерть при явлениях нарастающей слабости кровообращения или паралича дыхания. Еще спорно, в какой мере в возникновении диабетической комы повинны самые кислоты или анионы их нейтральных солей, или обычно образующийся ацетон. Повидимому в первую очередь причину возникновения диабетической комы надо искать в кислотной природе продуктов обмена диабетика. Вследствие нарушения обмена у диабетиков наблюдается пониженная сопротивляемость к бактериальным инфекциям: диабетики болеют фурункулезом и часто заболевают туберкулезом. Сосудистая система повреждается: артериосклеротические изменения могут привести к гангрене конечностей, в сердце наблюдается повреждение миокарда.

Лишь чрезвычайно редко возникают заболевания на почве гиперфункции инсулярного аппарата[1]. Они выражаются коматозными припадками с резким падением уровня сахара крови, исчезающим после подвоза сахара. В одном случае, опубликованном Гоулендом[1], коматозные приступы и понижение уровня сахара крови прекратились после удаления раковой опухоли поджелудочной железы.

---

[1] Напр. Allan F. N., Arch. int. Med. 44, 65, 1929; он же и сотр. J. amer. med. Assoc., 94, 1116 1930; Macleod J. J. R. Lancet, 2, 517, 1930; Tuttle G. H., New England J. Med., 204, 1039, 1931; Frank H., Dtsch. Arch. klin. Med., 171, 175, 1931 и др. см. T. Rosenberg M., Klin. Wschr, 2097, 1932.

## IV. ОБЩИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ УДАЛЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### а) Холоднокровные позвоночные

После удаления поджелудочной железы у лягушек и черепах[2] в большинстве случаев наблюдается полиурия и гликозурия, длящиеся постоянно или в течение многих дней. Уровень сахара крови может подняться более чем на 0,4%. В опытах, давших положительный результат, одновременно повышается содержание сахара в крови. По Левиту у лягушек, лишенных поджелудочной железы, количество сахара в крови в среднем в два раза превышает норму. Ниши наблюдал у черепах повышения до 0,7%. Лягушки в большинстве случаев погибают уже на первой неделе после операции, причем выживаемость зависит от времени года (зимой она длиннее), но редко превышает три недели. Смерть наступает после моторных параличей без судорог. Содержание гликогена в печени и мышцах как правило понижено. Ацетоновые тела отсутствуют.

У жаб[3] после удаления поджелудочной железы в моче обычно появляется сахар. Количество животных, заболевающих гликозурией, зависит от температуры. При 20° она появляется у 50—80% оперированных животных. Содержание сахара может подняться на 5%. Гипергликемия наблюдается у 90% апанкреатических животных. Уровень сахара достигает 0,2 против 0,068% в среднем у нормальных животных. Интенсивность диабетических явлений и смертность также сильно зависят от температуры. При 30° почти все оперированные жабы погибали в течение одного дня. При более низких температурах они жили дольше: например при 10—12° они сохраняли жизнь несколько недель. При этих условиях диабетические явления развиваются постепенно: гипергликемия и гликозурия ниже, чем при более высоких температурах. Перед смертью наступают явления слабости или столбняк всего тела или же появляются тетанические судороги с опистотонусом. У части животных образуется общий отек.

---

[1] Howland G., и сотр., J. amer. med. Assoc., 93, 674, 1929; S. a. Carr. A. D. и сотр., там же, 96 1363, 1931.

[2] Aldehoff C., Zschr. Biol., 28, 293, 1891; Marcuse W., Zschr. klin. Med., 26, 225, 1894; Arch. f. Physiol., 539, 1894; Pflüger, Pfl. Arch., 118, 265, 267, 286, 1907; 119, 227, 1907; Loewit M., Arch. f. exper. Path., 62, 47, 1910; Nishi M., там же, 170; Leschke E., Arch. f. Physiol., 401, 1910; Diamare V., Arch. ital. de Biol., 55, 97, 1911; Lesser E. J., Biochem. Zschr., I, 103, I; 1920; Ahlgren G., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 1345, 1924 и др.

[3] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Париж, 104, 407, 1930; Pfl. Arch., 227, 1931.

Ниже в связи с описанием соответствующих опытов над теплокровными мы еще остановимся на опытах над холоднокровными, которые были поставлены для выяснения сущности расстройства обмена веществ при диабете. Особое значение для выяснения вопроса, выключение какой из частей ткани поджелудочной железы повинно в возникновении панкреатического диабета, имеет экстирпация телец Станниуса, которые, как выше упомянуто, у костистых рыб состоят почти исключительно из инсулярной ткани[1]. Следствием этой операции было повышение уровня сахара в крови, достигавшего например у myoxocephalus 0,7 против 0,03% в норме. Содержание гликогена в печени резко падало (в среднем с 1,46 до 0,42%). Количество же жира повышалось (в среднем с 18,6 на 35,3%). Таким образом удаление вышеуказанных образований несомненно вызывает типичный диабет.

### б) Птицы[2]

Птицы мало подходят для выяснения сущности панкреатического диабета, так как удаление поджелудочной железы вызывает у них появление диабета не так уверенно, как у млекопитающих. Причину этого явления надо еще выяснить. Все же в части случаев могла быть отмечена гипергликемия, реже гликозурия. Печень оперированных животных часто бедна гликогеном и богата жиром; подвоз сахара вызывает у них необычно резкую гипергликемию. Апанкреатические птицы резко худеют, теряя преимущественно жир. Они погибают при явлениях комы. Ацетоновые тела в моче не были обнаружены. В их печени гликоген образуется из левулозы, но не из виноградного сахара.

Влияние удаления печени на панкреатический диабет у птиц см. ниже стр. 313.

### в) Млекопитающие

Минковскому не только принадлежит заслуга открытия экспериментального панкреатического диабета, но он кроме того исследовал совместно со своими учениками все важнейшие проявления последнего и полностью утвердил существование панкреатического диабета.

---

[1] McCormick N. A. u. Macleod J. J. R., Proc. roy. Soc., London, 98, I, 1925; Simpson W. W., Amer. J. Physiol., 77, 409, 1926; см. также Orias O., Biol. Bull., 63, 477, 1932 (лит.).

[2] Minkowski O., Berl. klin. Wschr., 90, 1892; Weintraud W., Arch. f. exper. Path., 34, 303, 1894; Kausch W., там же, 37, 274, 1896 (лит.); 38, 219, 1897; Koppanyi T., и сотр., Amer. J. Physiol., 76, 212, 1926; Setz I. J. a. Ivy A. C., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 463, 1929; Laser H., Biochem. Zschr., 241, 36, 1931.

Внешнее поведение животных, лишенных поджелудочной железы (обычно опыты ставились на собаках), описываются Минковским, его сотрудниками и многими другими исследователями следующим образом[1].

Уже в день операции или на следующий день отмечается резкая полифагия и полидипсия. Сахар крови повышается, и одновременно с появлением сахара в моче повышается количество последней. Несмотря на обильный прием пищи животные быстро худеют, их мышцы становятся атрофичными, и в течение 3 недель животные могут потерять $^1/_3$ своего веса. Смерть обычно наступает на 2-й или 3-й неделе (реже позже) после полного исчерпания сил. Лишь редко наблюдается диабетическая кома со смертельным исходом. Часто незадолго до смерти выделение сахара снова падает.

Полифагия связана с усиленными голодными сокращениями желудка[2]. Желудочная секреция повышена[3].

Так как раны животных, лишенных поджелудочной железы, очень часто гноятся и раневая инфекция может влиять на обмен веществ, Гедин и Меклод и его сотрудники[4] рекомендуют вводить оперированному животному в течение некоторого времени инсулин. Тяжесть диабета, наступающего вслед за полным прекращением дачи инсулина, сильно зависит от общего состояния животного. Жирные животные быстро погибают от диабетической комы, с другой стороны, удалось при особом уходе сохранить жизнь худых животных больше месяца. Уже в скорости после открытия панкреатического диабета Минковский и Гедон[6] установили, что частичное удаление поджелудочной железы у некоторых собак протекает без нарушения обмена, у других же вызывает резкую сахарную болезнь. Поскольку диабет у человека, по крайней мере вначале, связан лишь с частичным выпадением поджелудочной железы, Зандмейер, Аллен и Лангфельд подробно исследовали состояние обмена веществ после частичного удаления железы. Их работы[7] показывают, что частичное удаление ведет к нарушению обмена в различной степени. При наиболее легких формах содержание сахара в крови не меняется и никогда не наблюдается перехода сахара в мочу. Но при сахарной нагрузке выявляется ухудшение толерантности к углеводам. В несколько более тяжелых случаях уровень сахара в крови постоянно повышен, гликозурия же наблюдается либо постоянно, либо после обильного подвоза пищи. В тяжелых случаях в мочу постоянно выделяются большие количества сахара и животные быстро худеют, в то время как в легких случаях они могут сохранить постоянный вес тела.

---

[1] v. Mering J. a. Minkowski O., Arch. f. exper. Path., 26, 371, 1890; Minkowski O., там же, 31, 85, 1893; Hedon E., Arch. internat. Méd. expér., 3, 44, 1891; Arch. internat. Physiol., 10,350, 1910 и др.

[2] Steinberg M. E., Amer. J. Physiol., 56, 371, 1921.

[3] Luckhardt A. B., там же, 33, 313, 1914.

[4] Allan F. N. и сотр., Brit. J. exper. Path., 5, 75, 1924; Sokhey S. S. a. Allan F. N., Biochemic. J., 18, 1170, 1924; Chaikoff J. L. и сотр., Amer. J. Physiol., 74, 36, 1925; Campbell W. R. a. Markowitz J., J. clin. Invest., 4, 37, 1927; см. также Macleod J. J. K., Lancet, 2, 383, 1930; Houssay B. A. u. Blasotti A., Pfl. Arch., 227, 664, 1931.

[5] Macleod, Soskin, S., J. Nutrit., 3, 106, 1930.

[6] Hédon E., Arch. méd. expér., 3, 526, 1891.

[7] Sandmeyer W., Zschr., 31, 12, 1895; Allen Fr. M., J. of exper. Med., 31, 363, 381, 555, 587, 1920; Amer. J. Physiol., 54, 374, 425, 439, 451, 1920; J, metabol. Ros., I, 5, 165, 615, 1922; 2, 219, 1922; 3, 797, 1923; Langfeldt E., Acta med. scand., Stockh., 53, 1, 1920; Shpiner L. B., Amer. J. Physiol., 92, 672, 1930 и др.

Невозможно точно указать, как велик должен быть остаток поджелудочной железы, для того чтобы не наступила гликозурия. Можно однако сказать, что необходимо удалить ${}^{6}/_{7}$—${}^{8}/_{9}$ поджелудочной железы для того, чтобы появился диабет. Конечная степень нарушения обмена обычно еще не достигается в первые недели после частичного удаления, часто гликозурия появляется например лишь через месяцы и потом сохраняется длительное время.

На основании гистологической структуры остатков поджелудочной железы, остававшихся долгое время в организме, можно было бы ожидать, что одновременно с гипертрофией островков и образованием новых островков постепенно наступит улучшение расстройств обмена. Однако наблюдения над животными показывают, что гипертрофия и новообразование островков имеют лишь незначительное функциональное значение. Сахарный диабет, появившийся в результате частичного удаления железы, со временем гораздо чаще ухудшается, чем улучшается. Аллен полагает, что ухудшение особенно проявляется при чрезмерной нагрузке инсулярного аппарата обильным подвозом углеводов.

Так как нарушения обмена, появляющиеся после частичного удаления железы, лишь количественно отличаются от явлений после полного ее удаления, мы будем рассматривать совместно как те, так и другие.

Лабораторией Меклода был предложен очень удачный метод получения экспериментального диабета различной тяжести. Животные, лишенные поджелудочной железы, получают много инсулина, а затем количество инсулина понижается до тех пор, пока достигается желаемая степень диабетического заболевания[1].

При длительном диабете после частичного удаления поджелудочной железы несколько раз наблюдалось появление катаракт[2]. При этих формах экспериментального диабета нередко появляется альбуминурия[3].

---

[1] Campbell W. R. a. Markowitz J., J. clin. Invest., 4, 37, 1927.

[2] Langfeldt, см. также Ralli P. E. и сотр., Amer. J. Physiol., 103, 458, 1933.

[3] Langfeldt.

У диабетических животных, так же как и у нормальных, подвоз гидрозина[1] или фенилгидрозина[2], а также синталина (препарат гуанидина[3]) понижает выделение сахара.

Флоридзин вызывает у диабетических животных более сильную гликозурию и резче повышает расщепление белков, чем у нормальных животных[4].

Даже при имеющемся экспериментальном диабете наркотические вещестаа повышают содержание сахара в крови[5].

Еще не вполне понятным образом впрыскивание щелочей (сода) понижает, а подвоз кислот (HCl) повышает выделение сахара диабетическими собаками[6].

Несмотря на указание Карисона и его сотрудников беременность не влияет на экспериментальный диабет[7].

Возраст животных не влияет на течение экспериментального диабета[8]. В этом смысле не имеют значения и инфекционные болезни[9].

## V. ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЗНАЧЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИНСУЛЯРНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Пфлюгер[10] упорно возражал Минковскому, согласно которому «функция поджелудочной железы регулирует потребление сахара в организме» и «выпадение этой функции является причиной сахарного диабета». Пфлюгер долгое время думал, что сахарный диабет вызывается не выпадением функции поджелудочной железы, а повреждением двенадцатиперстной кишки, в которой он предполагал наличие «антидиабетического нервного центра».

Воззрения Пфлюгера были признаны ошибочными Эрманом[11], Минковским[12] и др.; удаление двенадцатиперстной кишки при сохранении поджелудочной железы или при одновременной пересадке последней под кожу не вызывало диабета.

---

[1] Underhill F. P. a. Fine M. S., J. of biol. Chem., 10, 1911.

[2] Landsberg M., Dtsch. Arch. klin. Med., 115, 465, 1914.

[3] Fank E., Arch. f. exper. Path., 128. Verl.-Bericht, 33, 1928; он же и Vagner A., Erg. ges. Med., 13, 451, 1929.

[4] Allen Fr. M., J. metabol. Res., 623, 1923.

[5] Bertram F., Zschr. exper. Med., 37, 99, 1923.

[6] Murlin J. R. и сотр., J. of biol. Chem., 15, 365, 1913; 27, 481, 499, 517, 1916.

[7] Carlson A. J. и сотр., Amer. J. Physiol., 28, 391, 1911, 36, 217, 1915; J. of biol. Chem., 18, 10, 1914. Allen Fr. M., Amer. J. Physiol., 54, 451, 1920, Markowitz J. a. Soskin S., там же, 79, 553, 1927.

[8] Allen Fr. M., Amer. J. Physiol., 54, 439, 1920.

[9] Allen, там же, 374; см. также Wishart M. B. u. Britchett J. W., там же, 382.

[10] Pflüger E., Pfl. Arch., 118, 267, 1907; 119, 227, 1907.

[11] Ehrmann R., Pfl. Arch., 119, 295, 1907; Mynkowski O., Dtsch. med. Wschr., 35, 908; Arch. f. exper. Path., 58, 271, 1908; Rosenberg, Pfl. Arch., 121, 958, 1908; Biochem. Zschr., 18, 95, 1909.

[12] Minkowski O., Berl. klin. Wschr., 90, 1892, Arch. f. exper. Path., 31, 85, 1893; Hédon E., Arch. de Physiol., 4, 245, 1892. C. r. Soc. Biol., Paris, 44, 678, 1892; J. Physiol. et Path. gén., 14, 907, 1912. Lancereaux E. a. Thiroloix F., Arch. internat. Physiol., 1892; Gley E. et Thiroloix F., C. r. Soc. Biol., Paris, 44, 686, 1892; Thiroloix F., там же, 936; Hédon L., Arch. internat. Physiol., 21, 45, 1928; Képinow L. a. Petit-Dutaillis S., там же, 1193.

Уже через несколько лет после открытия экспериментального диабета удалось доказать, что пересадка поджелудочной железы на ножке под кожу не вызывает появления диабета, причем диабет не вызывается, даже если путем предварительной перевязки выводного протока добиться атрофии паренхимы с внешней секрецией. Позднейшее удаление трансплантата немедленно ведет к диабету.

Далее удалось доказать, что перерезка ножки вжившего трансплантата не вызывает появления диабета[1]. Поджелудочная железа, пересаженная в организм диабетического животного, быстро принимает на себя полную функцию; уровень сахара крови в течение нескольких часов возвращается к норме. Достаточно $^1/_{15}$ поджелудочной железы для того, чтобы понизить содержание сахара в крови.

Делались опыты пересадки куска поджелудочной железы, потерявшей всякую связь с организмом, в селезенку; если после этого удалить собственную поджелудочную железу животного, то вследствие наличия трансплатата наступающий диабет протекает очень вяло[2].

Наряду с опытами трансплантирования опыты с животными, соединенными парабиотически[3], дали указания на то, что диабет возникает действительно вследствие отсутствия поджелудочной железы. Если у одной из двух собак, связанных в парабиозе, удалить поджелудочную железу, то у этого животного диабет протекает как при частичном удалении железы: гликозурия запаздывает и не особенно сильна, быстрое исхудание отсутствует.

Выше мы уже говорили о том, что еще задолго до открытия экспериментального панкреатического диабета было установлено, что перевязка выводного протока железы не вызывает тяжелых расстройств обмена, а в частности гликозурии. На этом основании сделали заключение, что в возникновении экспериментального панкреатического диабета повинно выключение инсулярной ткани[4]. Неоднократно отмечалось, что перевязка протоков железы или запустение ацинозной ткани вследствие впрыскивания в протоки масла и т. п. даже в течение нескольких лет не вызывает диабета.

Все упомянутые до сих пор опыты не смогли разрешить вопроса, вызывается ли панкреатический диабет выпадением какой-то антитоксической функции или выделением гормона. Для разрешения этого вопроса многократно пытались доказать путем переливания периферической крови или венозной крови поджелудочной железы не диабетических животных животным диабетикам, что кровь содержит какое-то антидиабетическое вещество. Все эти опыты дали отрицательные или мало вразумительные результаты[1]. При промывании сосудов поджелудочной железы солевым раствором, содержащим кровь, не удалось получить жидкости, впрыскивания которой в кровяное русло диабетических собак ослабляли бы болезнь[2]. Правда, повидимому вследствие повреждения почек исчезала гликозурия, но гипергликемия оставалась. Только открытие инсулина позволило доказать гормональную функцию поджелудочной железы. Лабарр[3] переключил отток крови из поджелудочной железы нормальной собаки в кровяное русло собаки, больной диабетом, и установил, что после этого уровень сахара понижается сильнее, чем после переливания крови из сонной артерии, проведенного Гедоном[4]. Более подробные указания о выделении гормона инсулярных клеток в кровь и лимфу см. стр. 405.

---

[1] Hedon E., Diabète pancréatique. Travail de Physiol. de l'Univers. Montpellier, 49, 1898 (цит. по Staua).

[2] Martina, Dtsch. med. Wschr., 45, 1908; Prath J. N. u. Murphy, J. of exper. Med., 17, 252, 1913.

[3] Forschbach J., Arch. f. exper. Path., 60, 131, 1909.

[4] v. Mering J. u. Minkowski O., Arch. f. exper. Path., 26, 371, 1890; Thiroloix F., C. r. Soc. Biol. Paris, 44, 966, 1893; там же, Mém., 303, 1892; Cley E., там же, 841; Ssobolew L. W., Virch. Arch., 168, 91, 1902; Laguesse E., Arch. Anat. Microsc., 9, 89, 1906; J. Physiol. et Path. gén., 13, 673, 1911; Grützner F. u. W. Schlör, Pfl. Arch., 161, 519, 1915.

## VI. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИЧЕСКОМ ДИАБЕТЕ

1. **Свободный сахар и гликоген в организме.** Уже через несколько часов после полного удаления поджелудочной железы вскоре после прекращения неспецифической операционной гипергликемии начинает повышаться уровень сахара в крови[5]. Через сутки нормальное содержание может повыситься более чем на 100%. При максимальном развитии диабета[6] обычно находят 0,2—0,3—0,5%. После подвоза углеводов содержание сахара может подняться до 0,8%, а после удаления почек[7] и до 1,3%. При постоянной диете содержание сахара сохраняется примерно на одном и том же уровне. Перед смертью возможен новый подъем.

У собак с панкреатическим диабетом повышается и уровень так называемого связанного сахара крови[1]. Распределение сахара между клетками и плазмой остается неизменным[2].

---

[1] Alexander A. u. Ehrmann R., Zschr. exper. Path. u. Ther., 5, 367, 1909; Verzár F. u. von Fejér A., Biochem. Zschr., 53, 140, 1913; Hédon E., Arch. internat. Physiol., 13, 3, 255, 1913; C. r. Soc. Biol., Paris, 74, 238, 1914; Carlson A. J. a. H. Ginsburg H., Amer. J. Physiol., 36, 281, 1915 (лит.).

[2] McCarthy E. R. a. Olmsted H. G., Amer. J. Physiol., 65, 252, 1923; см. также Clark A. H., J. of exper. Med., 24, 621, 1915.

[3] La Barre J., Arch. internat. Physiol., 29, 227, 257, 338, 1927; C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 1184, 1927.

[4] Hédon E., C. r. Soc. Biol., Paris, 66, 609, 1909; 67, 792, 1909.

[5] Hédon E. et Giraud C., C. r. Soc., Paris, 83, 1310, 1920.

[6] von Mering J. u. Minkowski O., Arch. f. exper. Path., 26, 371, 1890; Minkowski O., там же, 31, 85, 1893; Bang I., Biochem. Zschr., 150, 243, 1924.

[7] Minkowski—Schabad, по Minkowski.

Как только гипергликемия достигает высокой степени, начинается выделение сахара почками в мочу. Часто гликозурия начинается уже через 3—6 часов после удаления поджелудочной железы[3]. Количество сахара в моче обычно повышается в первые два дня и максимум достигается лишь на третий день. Содержание сахара может повыситься более чем на 10%. Собаки с панкреатическим диабетом уже в первый день могут выделить 60 г, а позже и 100 г сахара в сутки.

Данные о сахарном пороге почек диабетических животных противоречивы. Повидимому по еще невыясненным причинам порог выносливости нередко настолько повышается, что сахар в моче не появляется несмотря на повышение уровня сахара крови[4]. При частичном панкреатическом диабете собак порог почти неизменно находится между 0,17 и 0,19% сахара в крови[5].

Имеется лишь мало работ о содержании виноградного сахара в органах диабетических животных; по Форшбаху и Шеферу скелетная мускулатура содержит нормальные количества виноградного сахара несмотря на высокий уровень его в крови[6].

Общие запасы гликогена в организме настолько резко снижаются у диабетических собак, что уже через несколько дней после операции может в лучшем случае образоваться лишь несколько граммов сахара[7].

Уже в первый день падает содержание гликогена в печени. Примерно с третьего дня обычно можно обнаружить лишь незначительные количества гликогена. Этот остаток остается постоянным[8].

---

[1] Bierry H. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 615, 1924; Hitzescu J. J. et Popescu-Inotesti C., там же, 536.

[2] Shope R. E., J. of biol. Chem., 78, 117, 1928.

[3] Bierry H., C. r. Soc. Biol., Paris, 82, 305, 1919.

[4] De Meyer J., Arch. internat. Physiol., 8, 121, 1909; Hesse A. u. Mohr L., Zschr. Path. u. Ther. exper., 6, 300, 1909; Allen F. M., a. Wishart M. B., J. of biol. Chem., 43, 129, 1920; Fricke C., Zschr. exper. Med., 64, 81, 1929.

[5] Langfeldt E., Acta med. scand. Stockh., 53, 1, 1920.

[6] Forschbach J. u. Schäffer H., Arch. f. exper. Path., 82, 344, 1918; см. также Horsters H., Zschr. exper. Med., 66, 89, 1929; Bollmann J. L. и сотр., J. of biol. Chem., 93, 1931; Chambers W. H. u. сотр., J. of biol. Chem., 97, 552, 1932.

[7] Almagia M. u. Embden G., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 7, 296, 1906; Chaikoff I. L. a. Weber J. J., J. of biol. Chem., 76, 813, 1928 и др.

[8] v. Mering et Minkowski, Minkowski, Hédon E., Arch. internat. Méd. expér., 3, 44, 1891; Bang J., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 10, 320, 1907; Cruickshank E. W. H., J. of Physiol., 45, I, 1913—1914; Helly K., Zschr. exper. Path. u. Ther., 15, 464, 1914; Fischer N. F. a. Lackey R. W., Amer. J. Physiol., 72, 43, 1925; Chaikoff I. L., J. of biol. Chem., 74, 203, 1927; Chambers и сотр. и др.

Очень невелико содержание гликогена и в мышцах[1]. Например Горстерс нашел, что мышцы диабетической собаки содержат в среднем 0,019 гликогена против 0,87% в среднем в норме. Мышечная работа почти полностью исчерпывает содержание гликогена в мышцах.

С другой стороны, содержание гликогена в сердце[2] сохраняется на высоком уровне; по некоторым авторам сердце даже обогащается гликогеном во время экспериментального диабета. Так, Крюкшенк вместо среднего нормального содержания в 0,55% обнаружил 0,75%. По Фару[3] повышается содержание гликогена в почках.

Резко повышается содержание гликогена в лейкоцитах[4]. Содержание гликогена в мозгу диабетических животных повидимому не было исследовано; можно предполагать, что по аналогии с мозгом людей, болевших сахарной болезнью, содержание гликогена окажется высоким.

2. **Судьба подвезенных углеводов.** Как уже в своих первых работах установили Минковский и Меринг, при тяжелом экспериментальном панкреатическом диабете подвезенный виноградный сахар полностью или почти полностью за короткое время выделяется с мочой. Многие проверочные опыты[5] подтвердили это наблюдение; даже при частичном диабете подвоз виноградного сахара внутрь или под кожу вызывает гораздо более сильную гипергликемию и гликозурию, чем у нормального животного.

При полном или частичном панкреатическом диабете животных также ухудшается ассимиляция растворимого крахмала, мальтозы, инулина, тростникового и молочного сахара[6]. Данные о левулозе расходятся[7]. По Минковскому и др. она не может так же хорошо служить для энергообразования, как при нормальных условиях, но все же лучше, чем декстроза. С другой стороны, правовращающая глюконовая кислота, правовращающая сахарная кислота и глюкозамин ассимилируются диабетическими собаками не хуже, чем нормальными[1].

---

[1] v. Mering u. Minkowski, Minkowski, Hédon, Chaikoff, Fischer a. Lackey, Forschbach u. Schäffer, Horsters; Milroy T. H., Quart. J. exper. Physiol., 17, 161, 1927; Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 303, 1929; см. также Bolman и сотр. Rekid Ch., J. of Physiol., 75, 14 P., 1932.

[2] Cruickshank, он же и сотр., J. of Physiol., 45, 381, 1913—1914; Amer. J. Physiol., 92, 144, 1930; Fischer a. Jackey, Chambers и сотр. и др.

[3] Fahr Th., Virch. Arch., 223, 193, 1917; см. также Ehrlich P., Zschr. klin. Med., 6, 33, 1883.

[4] Minkowski.

[5] v. Mering et Minkowski, Minkowski, Gley E., C. r. Soc. Biol., Paris, 43, 270, 1891; Hédon E., Arch. internat. Méd. expér., 3, 44, 1891; Sandmeyer W., Zschr. Biol., 31, 12, 1895; Allard Ed., Arch. f. exper. Path., 59, 111, 1908; Thiroloix J., et Jacob, C. r. Acad. Sci., Paris, 154, 377, 1912; Achard Ch. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 82, 1232, 1919; Allen Fr. M., J. of exper. Med., 31, 363, 1920; Banting F. G. a. Gairns S., Amer. J. Physiol., 68, 24, 1924; Chaikoff I. L. и сотр., Amer. L. Physiol., 74, 36, 1925.

[6] Minkowski a. Sandmeyer, Allen, Campbell W. R. a. Markowitz J., J. clin. Invest., 4, 37, 1927.

[7] Minkowski, Weintraud W. u. Laves E., Zschr. Chem., 19, 629, 1894; Sandmeyer, Versár F., Biochem. Zschr., 66, 75,

3. **Потребление сахара организмом, его органами и кровью.** Меринг и Минковский на основании своих опытов пришли к убеждению, что выпадение функции поджелудочной железы влияет на потребление сахара в организме. В своей второй работе Минковский выдвинул гипотезу, согласно которой поджелудочная железа каким-то образом воздействует на органы, потребляющие в норме сахар.

Были предприняты многочисленные опыты для того, чтобы непосредственно доказать эту задержку потребления сахара при экспериментальном панкреатическом диабете. Результаты этих опытов противоречивы. Одно только является бесспорным: диабетический организм полностью не прекращает потребления сахара. Если у диабетического животного удалить внутренности или только печень (т. е. прекратить доступ сахара из печени), уровень сахара в крови падает.

В 1894 г. Маркузе[2] впервые доказал, что у диабетической лягушки после удаления печени не возникает панкреатического диабета. Животные, у которых удалены печень и поджелудочная железа, живут гораздо дольше, чем животные, у которых удален только один из этих органов.

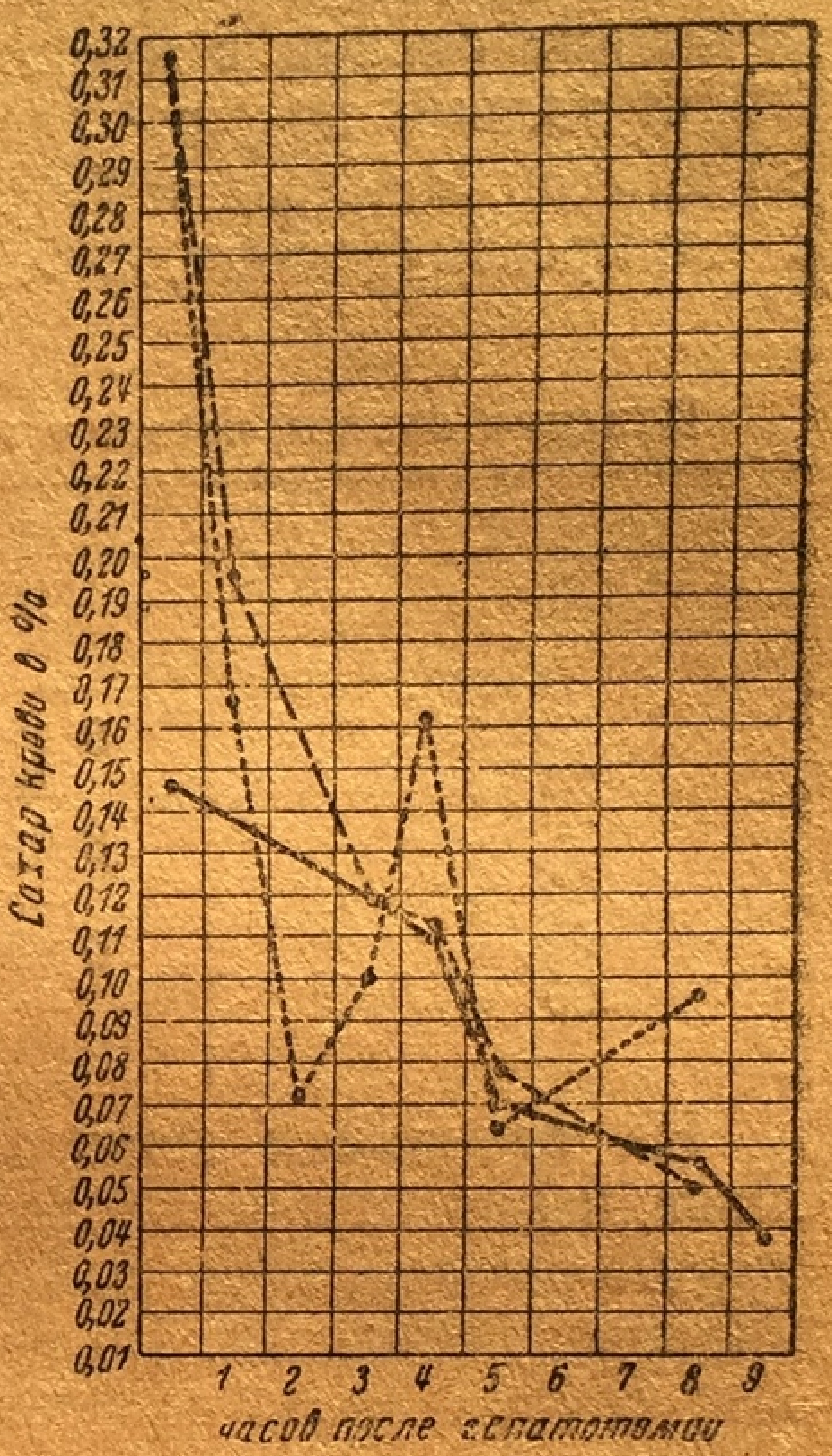


Рис. 52. Утки. Влияние иссечения печени на сахар крови. —— нормальные животные, - - - - диабетические животные (обе кривые соответствуют средним данным из нескольких опытов). ·········—— кривая средних данных процентного содержания сахара, исчисленная по отношению к среднему исходному уровню 0,315 (Кауш).

---

1914; **Achard** Cr. et **Desbouis** G., Arch. internat. Med. expér., 26, 105, 1914; **Campbell** a. **Markowitz**; см. также **Bollman** J. L., a. **Mann** F. C., Amer. J. Physiol., 96, 683, 1931.

[1] **Grafe** E., Klin. Wschr., 1742, 1932 (лит.).

[2] **Marcuse** W., Zschr. Med., 26, 226, 1894; Arch. f. Physiol., 539, 1894; **Loewit** M., Arch. f. exper. Path., 62, 47, 1910; **Diamare** V., Arch. ital. de Biol., 55, 97, 1911; **Wagner** R. J., a. **Allen** F. M., Amer. J. Physiol., 90, 548, 1929.

То же можно сказать о птицах: по Каушу[1] уровень сахара крови и содержание гликогена в мышцах понижаются у диабетических птиц после удаления печени не медленнее, чем у нормальных животных с удаленной печенью (рис. 52). У млекопитающих с панкреатическим диабетом также понижается содержание сахара в крови после удаления внутренностей или одной только печени[2] (рис. 56). Приведем следующие цифры из опытов Меклода и Пирса над эвисцерированными собаками с панкреатическим диабетом (табл. 27).

*Таблица 27 (по Меклоду и Пирсу)*

**Падение сахара крови у эвисцерированных диабетических собак**

| | I | II | III | VI |
|---|---|---|---|---|
| 0 мин. | — | 0,231 | — | 0,292 |
| 15 » | 0,112 | — | 0,311 | — |
| 30 » | — | 0,145 | — | 0,270 |
| 33 » | 0,097 | — | 0,150 | — |
| 45 » | — | 0,113 | — | — |
| 60 » | 0,088 | — | 0,147 | 0,224 |
| 90 » | — | — | — | 0,196 |

На основании этих опытов над эвисцерированными или лишенными печени животными с панкреатическим диабетом трудно решить, не исчезает ли у них сахар быстрее, чем у нормальных животных. По Пирсу и Меклоду разница в потреблении сахара очень невелика (в среднем 1,86 против 1,63 мг в 1 минуту). В особенно точных опытах Манна и Магата над собаками уровень сахара крови после удаления печени быстрее понижался у животных с панкреатическим диабетом (это возможно связано с тем, что запас гликогена в мышцах таких животных понижен).

Часть опытов, при которых исследовалось потребление сахара в изолированных искусственно питаемых конечностях диабетических животных, также говорит против значительной задержки потребления сахара мышцами при панкреатическом диабете[3]. Однако недавно Сато[4] установил значительное уменьшение потребления сахара в мышцах собаки с панкреатическим диабетом по сравнению с потреблением в мышцах нормальной собаки. Дефицит особенно велик при работе. На основании того, что у собак с панкреатическим диабетом во время работы общее содержание углеводов в мышцах (свободный сахар гликоген) в противоположность нормальным животным не падает, Форшбах и Шеффер[1] сделали вывод, что именно во время работы мышцы потребляют мало углеводов.

---

[1] Kausch W., Arch. f. exper. Path., 39, 219, 1897.

[2] Hédon E., Kaufmann M., C. r. Acad. Sci., Paris, 118, 656, 1894; C. r. Soc. Biol., Paris, 47, 665, 1895; Arch. internat. Physiol., 8, 151, 1896; Montuori A., Arch. di Biol., 25, 122, 1896; Patterson S. W. a. Starling E. H., J. of Physiol., 47, 137, 1912—1913; Macleod J. J. R. a. Pearce R. G., Amer. G. Physiol., 32, 184, 1913; Verzár E. u. Seiner M., Biochem. Zschr., 66, 56, 1914; Mann F. C. a. Magath T. B., Arch. int. Med., 31, 797, 1923; Burn J. H. a. Dale H. H., J. of Physiol., 59, 164, 1924; Markowitz J., Amer. J. Physiol., 83, 698, 1928; Vater W. M. и сотр., Arch. int. Med., 51, 800, 1933.

[3] Landsberg M. u. Morawitz P., Verh. Kongr. inn. Med., 31, 526, 1914.

[4] Satoh H., Tohoku, J. exper. Med., 13, 303, 1929; см. также Hepburn J. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 555, 1924.

Среди многочисленных опытов над потреблением сахара сердцем животных с панкреатическим диабетом[2] многие не вполне безукоризненны с методической стороны. Выводы отдельных исследователей разноречивы. В первых работах института Старлинга получились данные, согласно которым можно было считать, что использование сахара диабетическим сердцем понижено, но позже было установлено, что потребление это не меньше, чем в нормальном сердце. В последнее время Крюкшенк и его сотрудники, а также Пезерико снова сообщают, что им удалось установить признаки задержки потребления сахара диабетическим сердцем, питаемым диабетической кровью. В опытах Ятера и его сотрудников над сердечно-легочным препаратом потеря сахара из жидкости, питающей нормальное сердце, равнялась 3,91 мг на грамм в час.

Сердечная же мышца животного с панкреатическим диабетом потребляла 0,91 мг на грамм в час.

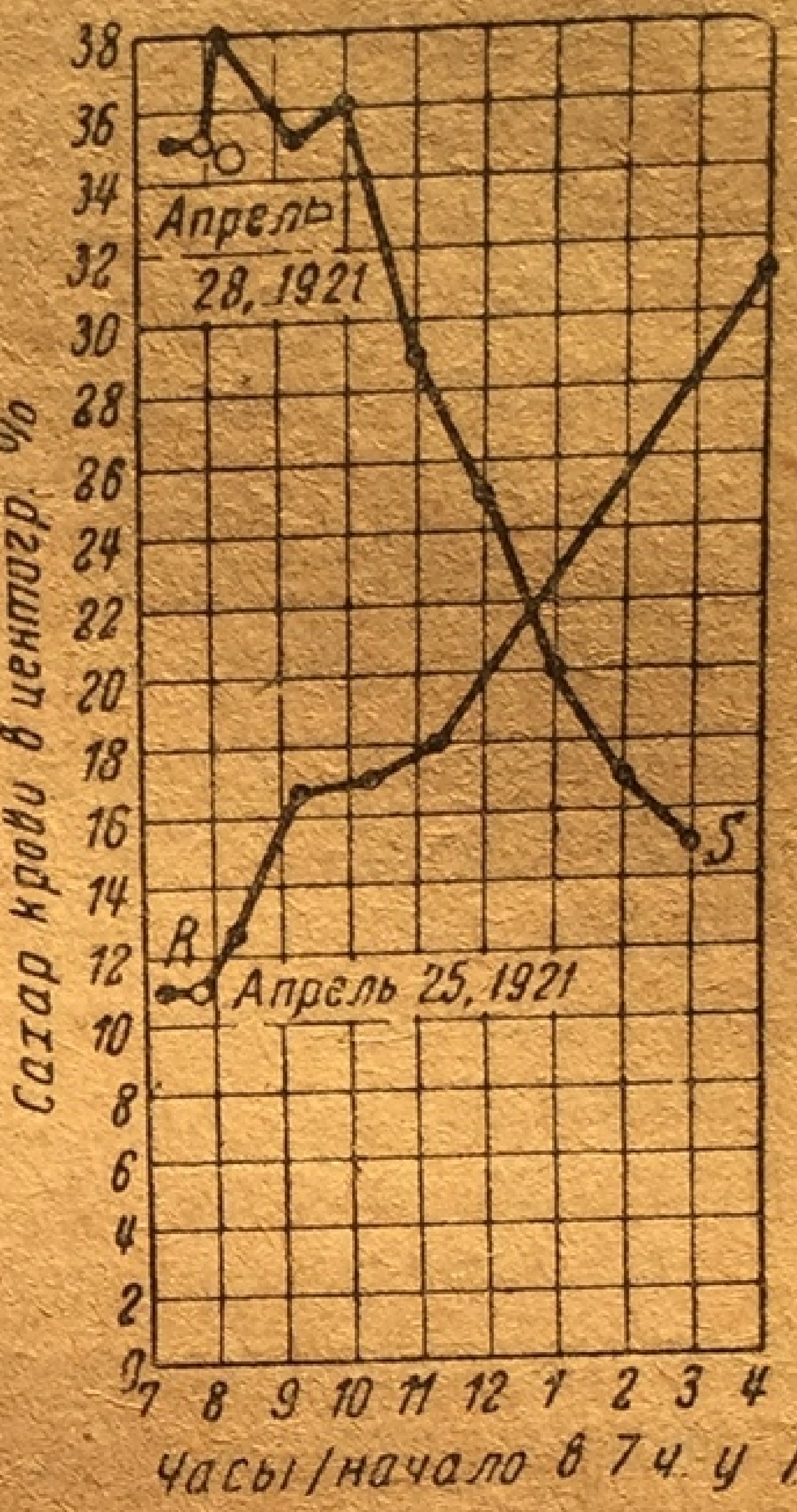


Рис 53. Собака. Влияние панкреатомии (R) на уровень сахара крови нормального животного и влияние той же операции на уровень крови диабетического животного; (операции производились утром между 7 и 8 часами) (Ман и Магат).

Вержару и Крауссу[3] не удалось установить уменьшения потребления сахара изолированной кишкой диабетических животных. Некоторое время находила приверженцев теория Лепина, согласно которой при панкреатическом диабете понижается гликолитическая активность крови, т. е. кровяных клеток. Эта теория оставлена, так как многочисленные опыты показали, что гликолиз (расщепление сахара до молочной кислоты) крови диабетических животных не задержан[1].

---

[1] Forschbach J. u. Schäffer H., Arch. f. exper. Path., 82, 344, 1918; см. с др. стор. die Versuche an pankreasdiabetischen Fröschen: Lesser E. J., Biochem. Zschr., 103, 1, 1909; Parnas J. K., там же, 116, 89, 1921.

[2] Knowlton F. P. a. Starling E. H., J. of Physiol., 45, 146, 1912—1913; Maclean H. a. Smedley J., там же, 45, 463, 1913; Cruickshank E. W. H. u. Patterson S. W., там же, 47, 381, 1913; Starling E. H. и сотр., там же, 47, 137, 1912—1913; 49, 67, 1915; Peserico E., Arch. di Fisiol., 23, 488, 1925; Aszodi Z., Biochem. Zschr., 192, 14, 1928; Cruichkshank E. W. H., Amer. J. Physiol., 90, 322, 1929; 92, 144, 1930, J. Physiol., 79, 2 P. 1933; Yater W. M. и сотр., Arch. int. Med., 51, 800, 1933.

[3] Verzàr F. u. Krauss J., Biochem. Zschr., 66, 48, 1914.

Если считать, что при панкреатическом диабете углеводы плохо или совсем не используются, можно предположить, что разница между содержанием сахара в артериальной и венозной крови большого круга кровообращения станет меньше или исчезнет (у нормальных животных артериальная кровь содержит больше сахара, чем венозная). Однако и здесь мнения разошлись[2]; Хепберн и его сотрудники и Химвич и его сотрудники нашли, что венозная кровь из конечностей диабетической собаки беднее, чем артериальная. По Франку и его сотрудникам венозная кровь из ноги диабетической собаки часто содержит больше сахара, чем артериальная кровь. Так как разница между количеством сахара в артериальной и венозной крови нормальных животных ничтожна и кроме того постоянно колеблется и так как кроме того она лежит на границе величин, которые с трудом улавливаются аналитическими методами, да к тому же потребление сахара в значительной степени зависит от напряженности мышц, все результаты опытов над измерением разницы количества сахара в крови могут быть использованы лишь с осторожностью.

4. **Аноксидативная фаза расщепления сахара.** Уменьшение потребления сахара в диабетическом организме повидимому не зависит от задержки аноксидативной фазы расщепления сахара, так как содержание молочной кислоты в крови животных с панкреатическим диабетом не уменьшено, а обычно несколько повышено[3]. Если содержание молочной кислоты в мышцах невелико[4], то в этом должно быть повинно уменьшение запасов гликогена. По этой причине содержание молочной кислоты в мышцах после работы[5] или после судорог от стрихнина[6] у диабетических животных увеличивается лишь незначительно.

---

[1] Minkowski, Landsberg u. Morawitz, Landsberg M., Dtsch. Arch. klin. Med., 115, 465, 1914; MacLean H., J. of Physiol., 50, 168, 1915—1916; Viale G., Arch. di Biol., 74, 131, 1924.

[2] Hepburn J. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 555, 1924; Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 110, 225, 1925; Himwich H. E. и сотр., J. of biol. Chem., 90, 417, 1931.

[3] Briggs A. P. и сотр., J. of biol. Chem., 58, 721, 1924; Cori C. F., там же, 63, 253, 1925; Himwich и сотр., Chambers W. H. и сотр., там же, 97, 525, 1932.

[4] Minkowski, Forschbach, J. Biochem. Zschr., 58, 339, 1914; Reid Ch., J. of Physiol., 75, 14 P., 1932.

[5] Doisy E. A. и сотр., J. of biol., 63, XLVIII, 1925; Chambers и сотр., см. также Die Versuche an pankreasdiabetischen Fröschen: Lesser E. J., Biochem. Zschr., 103, I, 1920; Parnas J. K., там же, 116, 89, 1921.

[6] Sass M., Zschr. exper. Path. u. Ther., 15, 370, 1914; Doisy E. A. и сотр., Proc. Soc. exper. Med. a. Biol., 22, 57, 1925.

Однако определение содержания молочной кислоты в крови или органах животного конечно не может дать ясный ответ на вопрос, отщепляется ли от сахара меньше молочной кислоты, так как при одновременной задержке ресинтеза молочной кислоты в гликоген количества ее будут велики несмотря на незначительное новообразование. Впрочем на цельном животном нельзя решить, имеется ли действительно такая задержка ресинтеза. Опыты над переживающими мышцами говорят за наличие такой задержки. В опытах по методике Варбурга при добавлении к нормальной мышце лактата натрия на 1 молекулу окисленной молочной кислоты исчезали 4,3 молекулы молочной кислоты; в мышце же диабетического животного добавленный лактат не исчезал[1].

При установке опыта, которая исключала возможность ресинтеза молочной кислоты в углевод, а именно при искусственном кровообращении в изолированной печени диабетической собаки Эмбден и Исаак[2] установили, что из виноградного сахара не образуется молочной кислоты, как это имеет место в печени нормальных животных. С другой стороны, молочная кислота продолжает образовываться из левулозы.

В опытах Шора и его сотрудников над переживающими мышцами диабетических животных анаэробное образование молочной кислоты было меньше, чем в мышцах здоровых животных.

Выше мы уже упоминали, что гликолиз клетками крови при панкреатическом диабете не уменьшается.

5. **Участие углеводов в окислении.** Как известно, отношение выделенных количеств углекислоты к количеству потребленного кислорода (дыхательный коефициент) равно 1, если сжигаются только углеводы, но не жиры и белки и углеводы не превращаются в жир.

У диабетических животных дыхательный коефициент определялся часто[3] и почти во всех опытах он был значительно меньше единицы, а обычно равнялся 0,7 или еще несколько ниже. В то время как у нормальных животных после подвоза углеводов дыхательный коефициент приближается к 1, у диабетических животных коефициент остается низким или повышается лишь незначительно[1].

---

[1] Shorr E. и сотр., Amer. J. Physiol., 101, 92, 1932.

[2] Embden G. u. Isaac S., Zschr. Physiol. Chem., 99, 297, 1917.

[3] Weintraud W. u. Laves E., Zschr. physiol. Chem., 19, 629, 1894; Falta M. и сотр., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 15, 459, 1914; Mohr L., Zschr. exper. Path. u. Ther., 4, 910, 1907; La Franca S., там же, 6, 1, 1909, Iwanoff V., там же, 15, 159, 1914; Hédon L. H., Arch. internat. Physiol., 27, 254, 1916; Soskin S. a. Campbell W. R., Amer. J. Physiol., 90, 524, 1919; Hédon L., там же, 21, 45, 1923; 27, 245, 1926; 29, 175, 1927; Nornstein A. и. сотр.; Zschr. exper. Med., 43, 375, 1924; Markowitz J., Amer. J. Physiol., 83, 698, 1928; Enderlen E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 139, 20, 1929; см. также Grafe E., Erg. Physiol., 21, 11, 319, 1923; Macleod J. J. R., там же, 30, 462, 1930; Chambers и сотр., Canzanelli A. u. Kozodoy M., Amer. J. Physiol., 103, 298, 1933.

По вопросу о том, чем объяснить особенно низкий дыхательный коефициент у диабетических животных (ниже 0,65), еще нет единства мнения[2].

При физической работе[3] дыхательный коефициент не повышается, как у нормальных животных.

Повышение, которое наблюдалось во время работы[4], сопровождалось увеличением количества молочной кислоты в крови; в период после прекращения работы следовало падение ниже исходного уровня. Это повышение дыхательного коефициента повидимому может быть объяснено тем, что во время работы диабетическое животное выделяет больше $CO_2$, что зависит не от сгорания углеводов, а от изменения[2] равновесия $CO_2$ в организме.

Так как физическая работа лишь незначительно изменяет выделение сахара в мочу[5], при панкреатическом диабете энергия явно не продуцируется в том же объеме, как в нормальном организме путем мобилизации углеводных резервов. То же можно сказать о судорогах при стрихниновом отравлении[6].

Опыты над изолированными органами также дают низкие цифры для дыхательного коефициента. В изолированном сердце диабетического животного он был ниже 1[7].

При исследовании по методу Варбурга газообмена изолированных почек и мышечной ткани диабетических животных дыхательный коефициент был также ниже, чем в норме[8]. Низкий уровень дыхательного коефициента не может служить, как это имело место раньше, доказательством того, что при панкреатическом диабете, организм потерял способность сжигать углеводы. Дыхательный коефициент не дает представления о сожженном веществе, а лишь о его происхождении.

---

[1] Weintraud u. Laves, Verzàr F., Biochem. Zschr., 66, 75, 1914; он же и Fejér A. v., там же, 53, 140, 1913; Soskin u. Campbell, Markovitz, Macleod.

[2] См. у Macleod.

[3] Mohr, Chambers W. H. u. Pollack H., Amer. J. Physiol. 90, 309, 1929; Rapport D., Physiol. Rev., 10, 349, 1930, стр. 437 (литер.).

[4] Chambers W. H. и сотр., J. of biol. Chem., 97, 525, 1932; Canzanelli u. Kozodoy.

[5] Heinsheimer F., Zschr. exper. Path. u. Ther., 2, 670, 1906; Minkowski O., Arch. f. exper. Path., 1908, Suppl. 395; Seo Y., там же, 59, 341, 1908; Hesse A. и Mohr L., Zschr. exper. Path. u. Ther., 6, 300, 1909.

[6] Iwanoff V., Zschr. exper. Path. u. Ther., 15, 459, 1914.

[7] Starling E. H. u. Evans C. L., J. of Physiol., 49, 67, 1915; Cruickshank E. W. H., J. of Physiol., 79, 2 P., 1933.

[8] Richardson H. B. и сотр., J. of biol. Chem., 86, 551, 1933; Laser, Biochem. Zschr., 241, 36, 1931; Shorr E. и сотр., Amer. J. Physiol., 101, 92, 1932.

6. **Накопление углеводов.** При панкреатическом диабете отложение углеводов в форме гликогена в печени и в мышцах несомненно уменьшено, а часто почти отсутствует. Нормальный организм быстро восполняет запасы углеводов после подвоза сахара; у животных же с панкреатическим диабетом даже после подвоза виноградного сахара содержание гликогена в печени и в мышцах остается низким[1].

Этой «дисзоамилии» Наунин приписывал особое значение в возникновении болезни. Однако диабетический организм несомненно еще способен отлагать гликоген в печени и мышцах после подвоза гликогена[2].

Это особенно ясно из опытов Меджора и Манна, которые давали собакам после панкреатомии инсулин и сырую поджелудочную железу. После полной поправки от операции прекращали дачу инсулина и спустя 5 дней определяли содержание гликогена в печени и мышцах и исследовали влияние на него вливаний декстрозы (табл. 28).

*Таблица 28 (по Меджору и Манну)*

| Органы | Содержание гликогена | |
|---|---|---|
| | до вливания сахара в % | после вливания сахара в % |
| Печень | 0,123 | 0,563 |
| | 0,131 | 0,555 |
| Мышцы конечностей: | | |
| правый или левый adductorius | 0,090 | 0,358 |
| | 0,086 | 0,376 |
| левый или правый quadriceps | 0,075 | 0,323 |
| | 0,068 | 0,342 |

Еще спорно, прав ли Минковский, который, как было сказано выше, утверждал, что диабетическая печень легче накапливает в виде гликогена левулозу, чем декстрозу[3]. Искусственно питаемая изолированная диабетическая печень в противоположность нормальной печени не образовывала гликогена из виноградного сахара, добавленного к питающей жидкости[4].

---

[1] Minkowski, Choi Y. O., Amer. J. Amer. Physiol., 83, 406, 1927.

[2] Major S. G. a. Mann F. C., Amer. J. Physiol., 102, 409, 1932, Bodo R. C. и сотр., там же, 103, 5, 18, 1933; см. также Tuttle G. H., Science, 76, 15, 1932.

[3] Minkowski, Paulesco N., C. r. Soc. Biol. Paris, 83, 562, 1920; Fischer N. F. u. Lackey R. W., Amer. J. Physiol., 72, 43, 1925; Cruickshank E. W. H., J. of Physiol., 47, 1, 1913; см. также Macleod J. J. R., Erg. Physiol., 30, 492, 1930; Bollman J. L. a. Mann F. C., Amer. J. Physiol., 96, 683, 1831.

[4] Barrenscheen H. K., Biochem. Zschr., 58, 277, 1914.

В общем упомянутые опыты не позволяют решить, является ли недостаточное количество гликогена следствием неспособности синтезировать гликоген или же следствием чрезмерного расщепления образовавшегося гликогена. По некоторым авторам при синтезе гликогена из декстрозы сахар сначала превращается в гексозный эфир фосфорной кислоты. С этим превращением связывают падение содержания неорганических фосфатов, которое наступает у нормальных животных после подвоза декстрозы или при адреналиновой гипергликемии.

Это падение уровня фосфатов отсутствует у диабетических животных[1]. Возможно, что это является выражением пониженной способности синтезировать гликоген. Но это наблюдение позволяет сделать и другие выводы: некоторые авторы предполагают, что декстроза до сгорания должна превратиться в гексозный эфир фосфорной кислоты независимо от того, была ли гексоза подвезена извне или происходит из гликогена организма.

**7. Образование сахара из гликогена.** При опытах с изолированной печенью диабетических холоднокровных выяснилось, что тенденция к гликогенолизу значительно превосходит тенденцию к образованию гликогена: при резком уменьшении общего содержания углеводов в печени с питающей жидкостью уносится в 4—6 раз больше сахара, чем это имеет место при том же опыте с нормальной печенью[2].

Печень теплокровных с панкреатическим диабетом[3] также выделяет сахар при искусственном питании. Повидимому еще не исследовано выделяет ли она больше нормальной печени. Не доказано также, что выделенный сахар происходит от гликогена печени.

Гликоген и крахмал, подмешанные к измельченной печени диабетических собак, исчезают ненормально быстро[4]. Это говорит за особую активность печеночной диастазы. Собственный гликоген печени диабетических животных также чрезвычайно быстро исчезает[5].

---

[1] Harrop G. A. a. Benedict E. M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 430, 1922—1923; Bolliger A. u. Hartman F. W., J. of biol., Chem., 64, 91, 1925; Markowitz J., Amer. J. Physiol., 76, 525, 1926.

[2] Fröhlich A. u. Pollak L., Arch. f. exper. Path., 77, 299, 1914; Lesser, E. J., Biochem. Zschr., 103, I, 1920; он же и K. Zipf., там же, 140, 435, 1923.

[3] Zuelzer G. и сотр., Dtschr. med. Wschr., 1380, 1908; Lattes L., Biochem. Zschr., 20, 215, 1909; Embden G. u. Isaac S., Zschr. physiol. Chem., 99, 297, 1917; см. также Brugsch Th. u. Horsters H., Biochem. Zschr., 155, 459, 1925.

[4] Bang J., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 10, 320, 1907; Bainbridge F. A. a. Beddard A. P., Biochemic. J., 2, 89, 1907; см. также Brugsch Th. u. Bitarb, Biochem. Zschr., 149, 24, 1924; Siegel K., Klin. Wschr., 1069, 1655, 1929.

[5] Hinselmann H., Zschr. physiol. Chem., 61, 265, 1909.

Сердце диабетических животных теряет свой гликоген быстрее, чем сердце нормальных животных[1].

Удаление поджелудочной железы повидимому влияет разнородным образом на содержание диастазы в крови[2], преимущественно задерживая образование сахара из добавленного гликогена и крахмала.

При искусственном питании изолированной печени и легких диабетических животных питающая жидкость вызывает меньше диастазы и инвертазы, чем в норме[3].

8. **Образование сахара из белка, белковый обмен.** Образование сахара (глюкогения по Кремеру) из белка в организме диабетического животного доказано. При пище, свободной от углеводов и белков, количество выделяемого сахара почти не меняется, а при повышенной даче белков выделение сахара диабетическими животными даже значительно усиливается[4]. Невозможно предположить, что у диабетических животных, вскармливаемых белками, сахар происходит только из запасов углеводов. Это особенно ясно из следующих наблюдений Лютье и Пфлюгера. После удаления поджелудочной железы у голодающей собаки животное получало в пищу исключительно казеин. В последующие дни она выделила 1,18 кг сахара, т. е. количество, которое ни в коем случае не могло иметься в виде углеводного резерва организма.

Собака, лишенная поджелудочной железы и кормленная белками, выделила за 33 дня почти 3,1 кг сахара. Это количество значительно превосходит запас углеводов, который мог иметься в организме в момент операции.

Различные виды белков вызывают у диабетических собак примерно то же выделение сахара[5]. Казеин повидимому может дать наибольшее количество сахара.

Аминокислоты аланин, аспарагин и глюкоголь, дезамидирование которых в диабетическом организме происходит энергичнее, чем в здоровом, также продуцируют у диабетической собаки сахар[6].

---

[1] Cruickshank E. W. H., J. of physiol., 45, I, 1913—1914.

[2] Schlesinger W., Dtsch. med. Wschr., 593, 1908; Bainbridge F. A. u. Carlson A. J., Amer. J. Physiol., 29, 165, 1911—1912; Markowitz J., Trans. roy. Soc., Canada, 1925. Sect., 5, 141; он же и Hough H. B., Amer. J. Physiol., 75, 571, 1926 (лит.); Reid E., J. of biol. Chem., 97, L. 1932; он же и сотр., там же, 99, 607, 615, 1933.

[3] Gentile Fr., Arch. di Fisiol., 23, 518, 528, 1925.

[4] Minkowski, Sandmeyer, Allen Langfeldt, Mohr L., Zschr. exper. Path. u. Ther., 2, 476, 1906; Lüthje H., Dtsch. Arch. klin. Med., 79, 498, 1904; Pfl. Arch., 106, 160, 1904; Pflüger E., Das Glykogen, Bonn, 1905.

[5] Lehmann H., Дисс., Halle, 1902; Müller G., Дисс., Erlangen, 1906 и др.

[6] Nebelthau E., Münch. med. Wschr., 917, 1902; Mohr, Embden G. u. Salomon H., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 5, 507, 1904; Almagia M. u. Embden G., там же, 7, 298, 1906.

После первых наблюдений Меринга и Минковского казалось, что после полного удаления поджелудочной железы коефициент $\frac{D}{N}$ (суточное количество сахара / суточное количество азота в моче) через некоторое время устанавливается на почти постоянной величине=2,8. Однако после многочисленных определений[1] коефициента $\frac{D}{N}$ оказалось, что у собак, лишенных поджелудочной железы и получающих безуглеводную пищу, коефициент этот колеблется в широких границах. Так например Меклод и его сотрудники нашли у диабетических собак, которые вначале получали инсулин, на 3-й день после прекращения дачи инсулина коефициенты от 1,94 до 8,17.

Высокое содержание аминокислот в крови диабетических животных[2] и вызванное этим высокое содержание аминокислот в моче возможно объясняются превращением белка в сахар.

При физической работе коефициент D:N повышается[3]; по Зео при этом понижается выделение азота в мочу, а по Чемберсу и его сотрудникам оно повышается.

Отдельные физиологи сильно расходятся в своих оценках максимального количества сахара, которое теоретически может образоваться из белка. Однако если даже считать правильной наивысшую оценку, то коефициент $\frac{D}{N}$ у диабетического животного, получающего безуглеводную пищу и запасы углеводов которого почти исчерпаны, не может превосходить 5—6,5, если сахар кроме белков не образуется и из жиров. В лаборатории Меклода было сделано наблюдение, что коефициент $\frac{D}{N}$ у диабетической собаки, получающей безуглеводную пищу, далеко превосходит указанные цифры, если животному парентерально вводить адреналин. Таким образом при этих условиях, при которых коефициент превышает 13, сахар образуется и из жиров. Из более новых опытов[1] следует, что дача адреналина ведет у диабетической собаки к уменьшению количества гликогена мышц, соответствующему повышению выделения сахара. Таким образом выводы, сделанные на основании высоких чисел коефициента $\frac{D}{N}$, не выдерживают критики [2].

---

[1] v. **Mering** u. **Minkowski**, **Minkowski**, **Falta** и сотр., Beitr. chem. Physiol. Pahtol., 11, 204, 1908; **Pflüger** E., Pfl. Arch., 110, 1, 1905; **Almagia** M. u. **Embden** G., Beitr. chem. Physiol., 7, 298, 1905; **Eppinger** и сотр., **Seo** Y., Arch. f. exper. Path., 59, 341, 1908; **Hédon** E., Arch. internat. Méd. exper., 3, 44, 1891; J. Physiol. et Path. gén., 14, 907, 1912; **Ringer** A. J., J. of biol. Chem., 12, 431, 1912; **Frhr v. Falkenhausen** M., Arch. f. exper. Path., 109, 249, 1925; **Chaikoff** I. L., J. of biol. Chem., 74, 203, 1927; он же и **Weber** J. J., там же, 76, 813, 1928; **Markowitz** J., Amer. J. Physiol., 76, 1926; **Macleod** J. J. R., Erg. Physiol., 30, 453, 1930; он же и сотр., Amer. J. Physiol., 74, 36, 1925; **Chambers** W. H. и сотр., J. of biol. Chem., 97, 525, 1932.

[2] **Bergell** P. u. **Blumenthal** F., Pfl. Arch., 103, 627, 1904. **Fley** W., Zschr. klin. Med., 72, 383, 1911; **Labbé** H. et **Violle** L., C. r. Acad. Sci., Paris, 73, 154, 1912; **Galambios** A. u. **Tausz** B., Zschr. klin. Med., 80, 381, 1914; **Okada** S. a. **Hayashi** T., J. of biol. Chem., 51, 121, 1922; **Frh. v. Falkenhausen**.

[3] **Seo** Y., Arch. f. exper. Path., 59, 341, 1908; **Chambers** W. H. и сотр., J. of biol. Chem., 97, 525, 1932.

Общий обмен белков у голодающих собак или собак, получающих безбелковую пищу, часто резко повышен[3]. Суточное веделение азота в мочу может в 3,5—4 раза превысить норму. Обычно же это повышение не достигает двукратного размера.

Эндогенное образование мочевой кислоты также повышено[4]. Остаточный азот и мочевина крови диабетического животного не изменяются или повышаются незначительно[5]. Перед смертью наблюдаются значительные повышения, которые должно быть зависят от почечной недостаточности.

У диабетических собак подвоз сахара не задерживает, как в норме, расщепления белков[6]. Подвоз жиров тормозит расщепление белков[6].

9. **Образование сахара из жиров, жировой обмен.** Многие знатоки диабета еще сегодня оспаривают возможность образования сахара из жиров. Это воззрение преимущественно опирается на наблюдения над диабетиками. Лишь редко предпринимались опыты для выяснения влияния подвоза жиров на выделении сахара диабетическими животными. Эти опыты не дали вполне ясных результатов[7]. Определенное увеличение выделения сахара после подвоза жира и натриевых солей масляной, олеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот не наступало, из глицерина[8] же сахар образовывался.

Если давать диабетическим собакам много жира и мало белков и углеводов[9], то у них появляется своеобразное нервное расстройство (нарушение координации мышц) и другие болезненные явления (рвоты, трофические заболевания кожи), сущность которых еще неизвестна. Во всяком случае они не являются следствием ацидоза.

---

[1] Bollman J. L. и сотр., J. of biol. Chem., 93, 83, 1931.

[2] Ralli E. P. и сотр., Amer. J. Physiol., 96, 331, 1931; см. также Chambers и сотруд.

[3] Hédon E., Arch. internat. Méd. exper., 3, 44, 1891; Arch. de Physiolog., 4, 258, 1892; Minkowsky, Lüthje H., Münchn. med. Wschr., 1601, 1902; Almagia u. Embden, Mohr L., Zschr. exper. Path. u. Ther., 7, 105, 1907; Falta W. и сотр., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 10, 100, 1908; Hédon L., C. r. Soc., Biol. Paris, 93, 595, 1925; Erh. v. Falkenhausen, Endérlen E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 139, 20, 1929; Chambers и сотр.

[4] Falta W. u. Whitney J. L., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 11, 224, 1908.

[5] Bang J., Biochem. Zschr., 150, 243, 1924; Okada u. Havashi, Frh. v. Falkenhausen, Silberstein F. и сотр., Biochem. Zschr., 213, 340, 1929.

[6] Langfeldt.

[7] Mohr L., Zschr. exper. Path. u. Ther., 2, 467, 481, 1906.

[8] Sandmeyer, W. Z. Biol. 31, 12, 1895; Cremer M., Erg. Physiol., 1, I, 803, 1902; Lüthje H., Dtsch. Arch. klin. Med., 80, 98, 1907; Campbell W. R. u. Markowitz J., J. clin. Invest., 4, 37, 1907.

[9] Allen F. M., J. metabol. Res., 3, 797, 1923.

После удаления поджелудочной железы теряется способность к отложению жира в обычных местах. Эта операция, как и другие виды экспериментального понижения количества гликогена в печени, вызывает приток запасного жира к печени и к другим органам. Вследствие нарушения нормального накопления и перемещения жира резко повышается уровень жира и липоидов в крови диабетических животных[1]. Плазма может содержать до 15% жира. В редких случаях наблюдается липурия[2].

Легкие диабетических собак повидимому теряют нормальную способность расщеплять жиры и задерживать холестерин[3].

После подвоза жиров повышение содержания жира в крови выше и более продолжительно, чем у нормальных животных[4].

Подвоз углеводов и белков, а также работа не влияют на размер липемии у диабетических собак. Кормление холестерином также ее не усиливает. Нарастание липемии не параллельно ацидозу[5]. Часть жиров, исчезающих из нормальных депо, откладывается в печени[6], количество жиров в которой может повыситься на 25—40%. Сердце также обогащается жиром[7].

Подвоз углеводов уменьшает ожирение печени[8]. Подвоз лецитина и холина также понижает содержание жира[9] и предупреждает или улучшает дегенеративные изменения печени.

10. **Образование сахара из продуктов межуточного обмена.** Лишь немного опытов над диабетическими животными освещает этот важный отдел. Молочная кислота, подвезенная в виде натриевых солей, по крайней мере отчасти превращается в сахар[10]. Триоза (диоксиацетон) не сжигается, но почти полностью выделяется с мочой в виде виноградного сахара. Это превращение происходит в печени. У диабетических собак,

---

[1] Wishart M. B., J. metabol. Res. 2, 199, 1922; Allen Fr. M., там же, 3, 219, 1922; Bang J., Biochem. Zschr., 150, 243, 1924; Nitzescu I. I. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 538, 1924; 101, 71, 74, 401, 1929; Bloor W. R. u. Gilette E. M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 251, 1925; Chaikoff I. L. и сотр., Amer. J. Physiol., 74, 36, 1925; Morimoto M., Flüg. Arch., 219, 733, 1928.

[2] Alexander A. u. Ehrmann R., Zschr. exper. Path. u. Ther., 5, 367, 1909.

[3] Nitzescu и сотр.

[4] Bloor a. Gilette.

[5] Allen, Wishart.

[6] Minkowski, v. Mering, он же, Rosenfeld G., Arch. f. exper. Path., 55, 179, 1906 и др.

[7] Rosenfeld.

[8] Alexander u. Ehmann.

[9] Best C. H. и сотр., J. of Physiol., 79, 94, 1933 (лит.).

[10] Embden G. u. Salomon H., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 6, 63, 1905.

у которых удалена печень, уровень сахара крови не поднимается после впрыскивания диоксиацетона, как это имеет место до удаления печени[1]. Глицерин[2] также не используется, а выделяется в виде виноградного сахара.

11. **Образование кетонных тел.** У собак, лишенных поджелудочной железы, как и при диабете у человека, образуется столько кетоновых тел, что они часто переходят в мочу[3]. Лишь в виде исключения за день выделяется больше чем несколько граммов β-оксимасляной и ацетуксусной кислоты. Так например Минковский иногда находил 2—4 г β-оксимасляной кислоты, Аллар до 5,8 г β-оксимасляной кислоты и до 7,2 г общих кетоновых тел. Таким образом при пересчете на вес тела выделение кетоновых тел диабетическими собаками в тяжелых случаях равно выделению у человека. Впрочем обычно наводнение кислотами относительно меньше, чем у человека. По Штаубу[4] это различие зависит от разного питания плотоядной собаки и всеядного человека.

У диабетических собак кетонурия начинается через 48—60 часов после прекращения дачи инсулина[5]. Содержание β-оксимасляной кислоты в крови этих животных повышается до 70 мг%, а ацетуксусной кислоты—до 150 мг%[6].

Обычно наводнение кислотами относительно невелико и вследствие этого запас бикарбонатов в крови как правило понижается лишь незначительно[7]. Дело однако может дойти до истинной диабетической комы, связанной с резчайшим ацидозом. В одном из таких случаев Гедон наблюдал у диабетической собаки, не получавшей больше инсулина, только 11 объемных процентов связанной углекислоты в крови.

Подвоз углеводов не уменьшает выделение кетонных тел диабетической собакой[8].

---

[1] Campbell W. R. u. Markowitz J., J. clin. Invest., 4, 37, 1927.

[2] Cremer M., Erg. Physiol., 1, I, 803, 1902; Campbell u. Markowitz.

[3] v. Mering u. Minkowski, Minkowski, Allard Ed., Arch. f. exper. Path., 59, 388, 1908; Embden G. u. Lattes L., Beitr. chem. Physiol. Pathol., 11, 327, 1908; Bang; Lisbonne M., C. r. Soc. Biol., Paris, 74, 804, 1913; Chaikoff I. L., J. of biol. Chem., 74, 203, 1927; Soskin S. a. Campbell W. R., Amer. J. Physiol., 90, 524, 1929; Soskin S., J. Nutrit. w. 106, 1930; Hédon E., J. Physiol. et Path. gén., 28, 1, 1930; Himwich H. и сотр., J. of biol. Chem., 93, 337, 1931; Rietti C. T., J. of Physiol., 77, 92, 1932 и др.

[4] Staub H. в Hdb. der norm. u. Pathol. Physiol., Bd. XVI, I Hälfte, Correl. II, 1, 575, 1930.

[5] Chaikoff.

[6] Chaikoff I. L. и сотр., Amer. J. Physiol., 74, 36, 1925.

[7] Sass M., Zschr. exper. Path. u. Ther., 15, 370, 1914; Soskin a. Campbell, Hédon E., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 89, 1925.

[8] Chaikoff I. L. u. Weber J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 212, 1927; Selle W. A., там же, 221; см. также Macleod J. J. R., Lancet 2, 386, 1930.

12. **Основной обмен.** При большинстве определений основной обмен у диабетических собак оказывался повышенным[1]; повышение редко превосходило 30% нормального обмена. Причины этого повышения основного обмена не выяснены.

13. **Теплорегуляция.** Температура тела диабетической собаки нормальна. Перед смертью встречаются понижения температуры[2].

Данные о влиянии колебаний внешней температуры на сахарный обмен диабетических собак расходятся[3]. По Лютье понижение внешней температуры ведет к повышению выделения сахара, повышение же температуры—к понижению выделения. Однако по Аллару это относится только к собакам с частично удаленной железой, при полной же экстирпации внешняя температура не влияет на выделение сахара диабетическими животными. Аллен нашел, что при низкой внешней температуре выделение сахара повышается. По Гедону охлаждение не ведет к повышенному потреблению кислорода, т. е. по его данным мобилизация сахара не ведет к повышенному окислению. По Аллару и при низких внешних температурах потребленный сахар полностью выделяется с мочой.

При более новых опытах Хайков и Вебер[4] получили другие результаты. Они исследовали влияние холодной ванны с последующим пребыванием при 10—13° на потребление кислорода и дыхательный коефициент нормальных и диабетических собак. Им не удалось обнаружить значительной разницы; и диабетические собаки потребляют при охлаждении больше кислорода (табл. 29).

14. **Солевой обмен.** Вследствие нарушения углеводного обмена, ацидоза и повышенного распада белков диабетичные животные выделяют больше хлоридов, фосфатов и кальция. Суточное количество мочи может удвоиться[1].

---

[1] Weintraud W. u. Laves E., Zschr. physiol. Chem., 19, 629,
1894; Falta W. и сотр., Beitr. chem. Physiol. Path., 10, 199, 1907;
La Franca S., Zschr. exper. Path. u. Ther., 6, 1, 1909; Murlin J. R.,
Amer. J. Physiol., 42, 584, 1917; он же и Kramer B., J. of biol. Chem.,
15, 365, 1913; Hédon L., Thèse, Montpellier, 1921; Arch. intern. Phy-
siol., 29, 175, 1927; Enderlen E. и сотр., Erch. f. exper. Path., 139,
20, 1929; Houssay B. A. u. Biasotti A., Pfl. Arch., 227, 664,
1931; Chambers W. H. и сотр., J. of biol. Chem., 97, 525, 1932;
Ring G. C. a. Hamperl C. W., Amer. J. Physiol., 104, 298, 1933.

[2] Falta W. u. Whitney J. L., Beitr. chem. Physiol. Pathol.,
11, 204, 1908 и др.

[3] Lüthje H., Verh. Kongr. inn. Ved., 1905, 1907, по Allard; Al-
lard, Ed., Arch. f. exper. Path., 59, III, 1908; Mohr L., Zschr. exper.
Path. u. Ther., 4, 910, 1907; Hesse A., там же, 6, 300, 1909; Minkow-
ski O., Arch. f. exper. Path.; Suppl, 395, 1908; Allen Fr. M., Amer.
J. Physiol., 54, 425, 1920; Hédon L., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 595, 1925.

[4] Chaikoff u. Weber по Macleod J. J. R., Erg. Physiol.,
30, 467, 1930.

[5] Falta W. u. Whitney J. L., Beitr. chem. Physiol. Pathol.,
11, 224, 1908.

*Таблица 29* (*по Меклоду*)

**Потребление кислорода и дыхательный коефициент нормальных и диабетических собак до и после холодной ванны и пребывания при 10—13°**

В каждом ряду слева: потребление $O_2$, справа дыхательный коефициент

| До опыта | 0—30 мин. | 30—60 мин. | 60—120 мин. | 120—180 мин. |
|---|---|---|---|---|
| | после начала охлаждения | | | |
| | I. Нормальные животные | | | |
| 100 0,71 | 244 0,70 | 154 0,73 | 272 0,69 | 218 0,68 |
| 100 0,71 | 185 0,93 | 196 0,77 | — — | 175 0,75 |
| 100 0,69 | 154 0,83 | 176 0,86 | 147 0,72 | 148 0,73 |
| 100 0,70 | 148 0,79 | 174 0,71 | 180 0,67 | 173 0,73 |
| | II. Диабетические животные | | | |
| 100 0,69 | 209 0,76 | 227 0,70 | 206 0,71 | 184 0,69 |
| 100 0,70 | 229 0,77 | 228 0,72 | 205 0,71 | 207 0,69 |
| 100 0,68 | 257 0,73 | 250 0,67 | 201 0,69 | 169 0,69 |
| 100 0,79 | 172 0,85 | 174 0,83 | 165 0,84 | 154 0,83 |

Содержание в крови общего фосфора неорганического и органического фосфора Na, Ca, Mg и Cl мало изменяется после удаления поджелудочной железы[1]. Горстерс[2] нашел, что содержание общего фосфора в мышцах собаки заметно не изменяется. Содержание общего фосфора в мышцах апанкреатической кошки[3] не изменилось. Доля фосфора липоидов была увеличена. Среди фракций фосфора, растворимого в кислотах, уменьшилось количество гексозомонофосфорной кислоты.

## VII. ПОЛУЧЕНИЕ; ХИМИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИНСУЛИНА

### а) Методы получения инсулина

Мы не будем здесь подробно останавливаться на многочисленных методах получения инсулина. Интересующихся направляем к сводной работе Гревенштука и Лакера[4].

Мы опишем лишь важнейшие способы, при помощи которых получают инсулин из поджелудочной железы и очищают сырой препарат[5].

---

[1] Chaikoff I. L. и сотр., Amer. J. Physiol., 74, 36, 1925; Kerr St. E., J. of biol. Chem., 78, 35, 1928; Takeuchi S., Tohoku J. exper., Med. 11, 327, 1928.

[2] Horsters H., Zschr. exper. Med., 66, 89, 1929.

[3] Wesselkina W. M., Zschr., 85, 463, 1932.

[4] Grevenstuk A. u. Laqueur E., Erg. Physiol., 23, 213, 1924.

[5] См. также Guggenheim M., Handb. inn. Sekr., II, 90, 1929.

1. **Целью метода экстрагирования** является извлечь из поджелудочной железы максимум содержащегося в ней инсулина и при этом оставить в железе по возможности больше баластных веществ.

Обычно и теперь пользуются методом экстракции поджелудочной железы при помощи кислого алкоголя[1], который был предложен Бантингом и Бестомно которым другие исследователи пользовались еще до них и который был разработан Коллипом. Метод этот основан на свойстве инсулина растворяться в подкисленном алкоголе, содержащем воду. Кислый алкоголь задерживает действие трипсина. Отдельные методы алкогольной экстракции преимущественно отличаются степенью концентрации и подкисления алкоголя, выбором кислоты, температурой экстрагирующих растворов и продолжительностью экстракции.

Коллип советует добавлять к кашице из железы равное количество 95% этилового алкоголя. После продолжительного настаивания колируют и фильтруют, а к фильтрату добавляют 2 объема 95% алкоголя. Через несколько часов повторяются фильтрации. Фильтрат сгущают в вакууме.

Особо удачный метод был предложен Джефкоттом[2].

К 25—30 г свежей железы добавляют 75 см$^3$ 95% этилового алкоголя,
25 см$^3$ дестилированной воды и 1,5 см$^3$ концентрированной соляной
кислоты. Затем экстрагируют при постоянном встряхивании в водяной
бане при 35—38°. После колирования сухой выжатый остаток снова экст-
рагируется тем же способом. Очищенные фильтры нейтрализуются амиа-
ком (индикатор-лакмус), фильтруются через фильтр Бюхнера и подки-
сляются соляной кислотой до pH=2. Алкоголь отгоняется в вакууме
при 35—40°. Для биологической проверки жидкость, свободная от алко-
голя, соответственно разводится. Для получения инсулина предприни-
мают высаливание при помощи хлористого амония или поваренной соли
(см. ниже).

Этот метод дает 2 800—3 400 единиц инсулина из 1 кг поджелудочной железы.

Процент выхода зависит от концентрации алкоголя. Джефкотт установил, что при прочих равных данных при применении 80, 60 и 40% алкоголя (содержание кислоты=0,312 n/HCl) соответственно получалось 2 900, 3 000 и 2 100 единиц из килограмма.

Выход сильно зависит также от концентрации кислоты[3]. При слишком небольшой концентрации кислоты он невелик;

---

[1] Banting F. G., Best C. H. и сотр., Trans. roy. Soc. Canada Sect., V. 16, 1922; Collip J. B., J. of biol. Chem., 55, XL, 1923; Paulesco, Scott D. A. u. Best C. H., Ind. Chem., 17, 238, 1925. Scott D. A., J. of biol. Chem., 65, 601, 1925; Jephcott C. M., Trans. roy. Soc., Canada, Sect. V., 25, 183, 1931; Best C. H. и сотр., Amer. J. Physiol., 100, 285, 1932; Scott D. A. a. Parker H., Trans. roy. Soc. Canada. Sect. V., 26, 311, 1932; Gerlough T. D. a. Бates R. W., of Pharmacol., 45, 19, 1932.

[2] Jephcott C. M., Trans. roy. Soc., Canada. Sect. V., 25, 183, 1931.

[3] Banting F. G. u. Best C. H., J. Labor. a. clin. Ved., 7, 251, 1922; Best C. H. a. Scott D. A., J. of biol. Chem., 57, 709, 1923;

слишком большая концентрация разрушает инсулин. Оптимальная концентрация лежит между $^1/_8$ и $^1/_3$ нормальной соляной или серной кислоты. Последнюю надо брать в более высоких концентрациях, для того чтобы получить те же результаты: например Джефкотт получил следующие данные при экстрагировании телячей железы (75% алкоголь).

*Таблица 30* (*по Джефкотту*)

| Крепость кислоты | Единиц на кг * |
|---|---|
| 0,095 $nH_2SO_4$ | 1 800 |
| 0,192 $nH_2SO_4$ | 2 200 |
| 0,394 $nH_2SO_4$ | 3 000 |
| 0,746 $nH_2SO_4$ | 1 300 |
| 0,07 nHCl | 2 200 |
| 0,1 nHCl | 2 800 |
| 0,312** nHCl | 2900 |

* Определялось на мышцах. ** 80% алкоголь.

Предложенная Дедлеем и Старлингом[1] экстракция при помощи слабощелочного алкоголя (добавление двууглекислой соды) не оправдалось, так как дает недостаточный выход продукта[2].

Из экономических соображений пытались заменить алкоголь подкисленной водой[3], но при этом получались вытяжки, дальнейшая очистка которых была связана с большими трудностями.

2. **Очистка** предпринимается в целях удаления жиров, липоидов и белковых веществ. Удаление жиров не представляет трудности после выпаривания алкогольного экстракта, экстрагируют водный остаток при помощи эфира или другим органическим растворителем, не растворяющим инсулин (Бантинг, Бест и Коллип).

---

Clough H. D. и сотр., J. of biol. Chem., 55, XXX, 1923; Murlin J. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 64, 348, 1923; J. of biol. Chem., 58, 321, 1923; van Willis по Grevenstuk u. Laqueur, Samogyi M. E., Doisy A. u. Shaffar P. A., J. of biol. Chem., 59, XXXIII, 1924; 60, 31, 1924 и др.

[1] Dudley H. W. и Starling W. W., Biochem. J., 18, 147, 1924.

[2] Murlin J. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 64, 330, 348, 1923; Grevenstuk и Laqueur.

[3] Murlin J. R. и сотр. J. of biol. Chem., 56, 253, 1923; 58, 321, 1923; Quart. J. exper. Physiol., Suppl. 182, 1924; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 519, 1923; Best C. H. a. Macleod J. J. R., Amer. J. Physiol., 63, 390, 1923; J. of biol. Chem., 55, XXIX, 1923; он же и Scott D. A., J. of biol. Chem., 57, 709, 1923; Fischer N. F., Amer. J. Physiol., 67, 57, 1923.

Из раствора, содержащего жир, можно легко выделить инсулин, добавляя к нему абсолютный алкоголь, пока содержание алкоголя в водном растворе не превысит 92%. Обычно дальнейшая очистка инсулина производится при помощи высаливания водного раствора и осаждения в изоэлектрической точке, реже осаждение пикриновой кислотой, лактатом калия или крепкой кислотой или же адсорбцией с последующим извлечением инсулина.

По Шефферу и его сотрудникам[1] для высаливания водный раствор инсулина наполовину насыщается сульфатом амония; инсулин выпадает и при насыщении поваренной солью[2]. Полнота осаждения зависит от реакции раствора.

Изоэлектрическая точка очищенного инсулина[3] лежит между 5 и 5,4. У сырого инсулина она находится между 4,7 и 5,7. Она зависит от степени очистки растворов и особенно от присутствия белков и солей. Она не совпадает с точкой наименьшей растворимости[4]. Из неочищенных растворов при этом выпадает лишь мало либо совсем не выпадает инсулина. Тщательно очищенный инсулин не выпадает в изоэлектрической точке.

Абель[5] применил определенный порошок ацетата бруцина для получения концентрации водородных ионов, при которой выпадает инсулин; комбинируя этот опыт с добавлением пиридина, который удаляет из раствора много загрязнений, он получил кристаллический инсулин, прибавляя амиак до pH=5,55—5,65. При очистке помощью пикриновой кислоты[6] либо осаждают инсулин добавлением кислоты к предварительно очищенному экстракту, либо кислоту добавляют непосредственно к кашице из поджелудочной железы, а затем экстрагируют 70% ацетоном. После удаления ацетона водный остаток очищается эфиром. Пикрат инсулина разлагается соляной кислотой, а пикриновую кислоту удаляют ацетоном или адсорбируют ее щелоком.

---

[1] Doisy E. A., Samogyi M. a. Shaffer P. A., J. of biol. Chem., 55, XXXI, 1923; 59, XXXIII, 1924; 60, 31, 1924; Fisher N. F., Amer. J. Physiol., 67, 57, 1923; Fenger F. a. Wilson R. S., J. of biol. Chem., 59, 83, 1924.

[2] Murlin J. R. и сотр.; Quart. J. exper. Physiol., Suppl. 182, 1923; Doisy E. A. и сотр., J. of biol. Chem., 55, 31, 1923;

[3] Sjögren B. a. Swedberg, Jephcott и др. J. amer. chem. Soc., 53, 2657, 1931. Howitt F. O. и Prideaux E. B. R., Proc. roy. Soc., London, 112, 13, 1932; Wintersteiner O. и Abramson H. A., J. of biol. Chem., 99, 741, 1933.

[4] Wintersteiner a. Abramson, Gerlough a. Bates, Samogyi, Doisy a. Shaffer, Pipet H. A., Allen R. S. a. Murlin J. R., J. of biol. Chem., 58, 321, 1923—1924; Shonle H. A. a. Waldo J. H., там же, 731, Macleod J. J. R., Physiol. Rev., 4, 21, 1924.

[5] Abel J. J. a. Geilling E.-M. K., J. of Pharmacol., 25, 423, 1925; он же и сотр., там же, 31, 65, 1927.

[6] Dudley H. W., Biochem. J., 17, 376, 1923; он же и Starling W. W., там же, 18, 147, 1924; Dodds E. C. a. Dickens F., Brit. J. exper. Path. 5, 115, 1924; Sordelli A. и Deulofeu V., C. r. Soc. Biol., Paris, 89, 743, 1923; Wrnicke R., C. r. Soc. Biol, Paris, 91, 320, 1924.

Лангеккер и Виховский применяли для осаждения лактат калия[1]; инсулин подобно альбумозам выпадает из водных растворов при добавлении лактата калия. При добавлении крепких кислот к нейтральным растворам инсулина последний выпадает в изоэлектрической точке, при дальнейшем добавлении кислоты он снова переходит в раствор, а при высокой кислотности (например n HCl) снова выпадает. Это свойство может быть использовано для очищения инсулина[2]. Комбинируя очистку лактатом калия с очисткой кислотой, Лангеккер и Виховский получали очень чистые препараты (1 мг=20 единиц).

Еще не выяснено, пригодна ли сульфосалициловая кислота для осаждения[3].

Первый метод адсорбции был предложен Молонеем и Финдлеем[4]. К раствору сырого инсулина добавляют раствор бензоата натрия и соляной кислоты. Основная часть инсулина адсорбируется осадком бензойной кислоты. При обработке осадка эфиром и водой инсулин снова освобождается от бензойной кислоты. Для адсорбции инсулина пригоден также уголь. При помощи 85% фенола инсулин снова вытесняется из угля[5]. После многократного повторения абсорбции и извлечения получается очень чистый инсулин. После абсорбции гликогеном[6] извлечение не удается.

По некоторым данным содержание инсулина в поджелудочной железе увеличивается при лежании. Кровь и печень будто содержат вещества, активирующие отщепление инсулина; к ним возможно относится киназа тонких кишок[7]. Промывание сосудов поджелудочной железы солянокислым раствором поваренной соли дает богатый выход инсулина[8]. Изоэлектрическая точка инсулина, полученного таким способом, несколько сдвигается в более кислую сторону, чем обычно, и сам он менее постоянен.

---

[1] Langecker H. u. Wiechowski W., Klin. Wschr., 1339, 1925.

[2] Dudley H. W., Biochem. J. 17, 376, 1923; Langecker a. Wichowski, Bischoff F. a. Sahuyn M., J. of biol. Chem., 81, 167, 1929.

[3] Marshall P. G. a. Wiesner B. P., Nature, 127, 630, 1931.

[4] Moloney P. J. a. Findlay D. M., J. of biol. Chem., 57, 359, 1923; Abel J. J. и сотр., J. of Pharmacol., 31, 65, 1927.

[5] Dingemanse E., Arch. f. exper. Path., 128, Verhandl. Ber., 44, 1928; Du Vigneaud V. и сотр., J. of Pharmacol., 33, 497, 1928.

[6] Dirscherl W., Zschr. physiol. Chem., 202, 116, 1931.

[7] Glaser E. u. Halpern G., Biochem. Zschr., 177, 196, 1926.

[8] Clough H. D. и сотр., Quart. J. exper. Physiol. Supl. 28, 1923; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 66, 67, 70, 1923; Amer. J. Physiol., 68, 213, 1924; Allen R. S. a. Murlin J. R., там же, 75, 131, 1925.

3. **Кристаллизированный инсулин.** В 1925 г. Абелю и его сотрудникам[1] удалось следующим образом получить кристаллический инсулин. К уксуснокислым растворам продажных препаратов инсулина добавлялся бруцин. После добавки пиридина выпадает осадок, который отделяется центрифугированием. Добавление амиака вызывает новый осадок, который также удаляется. Затем продолжают добавлять амиак до pH=5,5. Теперь при стоянии начинают выпадать кристаллы. Из первого амиачного осадка также можно получить кристаллизованный инсулин.

По методу Абеля и другим исследователям[2] удалось получить кристаллы инсулина той же формы и активности. Другими методами также удалось получить кристаллический инсулин, отчасти в кристаллах иной формы[3]. В качестве исходного материала для получения кристаллического инсулина[4] с успехом применялась поджелудочная железа млекопитающих (быков, лошадей, свиней, баранов) и инсулярная ткань костистых рыб[5].

Несомненно инсулин не содержится в живых инсулярных клетках в свободном состоянии. Повидимому он связан с составными частями протоплазмы. Кристаллический инсулин повидимому представляет единообразное вещество, так как активность различных препаратов всегда одна и та же: 1 мг соответствует 25 единицам[6], десятикратная перекристаллизация не изменяет активности[7].

Возможно, что кристаллический инсулин еще не является той формой, в которой гормон инсулярных клеток, проявляет максимум своей активности. Между прочим Дингеманее[8] сообщает, что методом адсорбции углем и последующим извлечением фенолом ему удалось получить аморфный менее прочный препарат инсулина, который был в 4 раза активнее и содержал в 1 мг более 100 единиц. Однако части исследователей, производивших проверочные опыты, не удалось получить препарат более активный, чем кристаллический инсулин[9].

---

[1] Abel J. J. и сотр., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 12, 132, 1926; J. of Pharmacol, 31, 65, 1927; Du Vigneaud V. и сотр., там же, 32, 367, 1928; Jensen H. E. и сотр., там же, 36, 115, 1929.

[2] Freudenberg K. и сотр., Zschr. Physiol. Chem., 180, 212, 1929; 187, 90, 1930.

[3] Harington C. R. и сотр., Biochem. J., 23, 384, 397, 1927; Scott D. A., J. of biol. Chem., 92, 281, 1931; Gerlough T. D. a. Bates R. W., J. of Pharmacol., 45, 19, 1932.

[4] Scott D. A., Trans. roy. Soc. Canada, 26, 275, 1932; Gerlough a. Bates.

[5] Jensen и сотр., Scott D. A., J. of biol. Chem., 92, 281, 1931.

[6] Du Vigneaud V., J. of biol. Chem., 75, 393, 1927; Jensen и сотр. Peek A. E., J. Nederl. Tijdschr. Geneesk., 784, 1929; Freudenberg K. и. Dirscherl W., Zschr. physiol. Chem., 180, 212, 1929; Scott, Gerlough и Bates.

[7] Scott D. A., J. of biol. Chem., 92, 281, 1931.

[8] Dingemanse E., Arch. f. exper. Path., 128, Verhandl. Ber., 44, 1928; Peek, Dirscherl W., Zschr. physiol. Chem., 202, 116, 1931.

[9] Du Vigneand V. и сотр., J. of Pharmacol., 33, 497, 1928; Jensen H. a. de Lawder A., J. of biol. Chem., 87, 701, 1930.

Кристаллический инсулин вращает влево; его плотность[1] равна 1,315. Рентгеновский спектр показывает, что мы не имеем дело с истинными кристаллами[2]. Молекулярный вес его оценивается по-разному. По Фрейденбергу минимальный молекулярный вес равен примерно 20 000[3].

Кристаллический инсулин содержит около 53% C, 6,8% H, 21,7% O, 15,4% N и 3,14% S[4]. Инсулин от костистых рыб содержит те же количества S и N, инсулин же, полученный из поджелудочной железы свиньи, беднее серой (2,7%). Новейшие исследования Скотта[5] показали следующее содержание серы в кристаллическом инсулине: бык—3,38%, свинья—3,06 и 3,26%, баран—3,29%, рыба—3,31%.

Кристаллический инсулин—это альбумоза, из которой при гидролитическом расщеплении получаются следующие аминокислоты[6]: цистин, тирозин, аргирин, гистидин, лейцин, лизин и глютамин. 6,08% N падает на цистин. Аморфный инсулин содержит небольшие количества триптофана, в кристаллическом же его совсем нет[7]. Как уже было доказано в отношении неочищенного инсулина[8], сера в кристаллическом инсулине в большинстве случаев находится в легко отщепляемой форме[9]. Главная часть серы падает на цистин; однако, если бы вся сера находилась в цистине, содержание последнего в инсулине должно было достигать 11,9%[10].

Воздействуя ангидридом уксусной кислоты на инсулин, можно получить ацетил-инсулин[11], который обладает лишь $^1/_5$ активности инсулина и в котором сера связана еще менее прочно. После воздействия $n/_{100}$ NaOH ацетиловая группа снова отщепляется и препарат приобретает почти исходную активность кристаллического инсулина. Если проводить ацетилирование при более высоких температурах, активность теряется еще в большей степени, а регенерация затрудняется.

---

[1] Freudenberg K., Zschr. physiol. Chem., 204, 233, 1932; Sjögren B. a. Svedberg, J. amer. chem. Soc., 53, 2657, 1931.

[2] Freudenberg и сотр., George W. H., Prac. Leeds philos. literar. Soc., I, 412, 1929.

[3] Freudenberg u. Dirscherl, Sjögren u. Svedberg, Gerlough u. Bates (лит.).

[4] Jensen и сотр., Freudenberg и сотр., Zschr. physiol. Chem., 202, 192, 1931.

[5] Scott D. A., J. of biol. Chem., 92, 281, 1931.

[6] Du Vigneaud V. и сотр., J. of Pharmacol., 32, 367, 387, 397, 1928; Jensen H. и сотр., Amer. J. Physiol., 90, 401, 1929; см. также Freudenberg K. и сотр., Zschr. Physiol. Chem., 187, 89, 1929; 202, 192, 1931; Jensen H. и Wintersteiner O., J. of biol. Chem., 97, 93, 1932.

[7] Abel и сотр., Du Vigneaud V. и сотр., J. of Pharmacol., 32, 367, 1928; Gerlough T. D. и Bates R., там же, 45, 19, 1932.

[8] Abel J. J. a. Geiling E. M. K., J. of Pharmacol., 25, 425, 1925; Brand E. a. Sandberg M., J. of biol. Chem., 70, 381, 1926.

[9] Du Vigneaud V., J. of biol. Chem., 75, 393, 1927; Freudenberg K. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 187, 89, 1929; 202, 192, 1931; Jensen H. и de Lawder A., там же, 190, 262, 1930; он же и Evans E. A., там же, 209, 134, 1932.

[10] Matthis H., Biochem. Zschr., 213, 72, 1929.

[11] Freudenberg K. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 175, 1, 1928; 187, 89, 1929; Jensen H. и Geilling E. M. K., J. of Pharmacol., 33, 511, 1928; Jensen и De Lawder, см. также Dingemanse E., Biochem. Zschr., 163, 423, 1926; Charles A. F. a. Scott D. A., Trans. roy. Soc. Canada, 25, 187, 1931.

## б) Свойства инсулина

Данные о химических и физических свойствах инсулина отчасти значительно расходятся, так как они зависят от степени чистоты.

Как кристаллизированный инсулин, так и достаточно очищенные аморфные препараты не дают белковых[1], но дают альбумозные реакции.

Растворимость в воде зависит кроме степени очистки от реакции и содержания соли в растворителе. При щелочной, а также при нейтральной и слабокислой реакции инсулин растворим в воде. Большинство препаратов выпадает примерно при pH=5; при более кислой реакции инсулин снова растворим, а крепкие минеральные кислоты его снова осаждают. Препарат инсулина, полученный Алленом и Мерлиным, при помощи промывания поджелудочной железы был растворим лишь при щелочной реакции.

Инсулин не растворим в большинстве органических растворителей (абсолютный алкоголь, высшие алкоголи, ацетон, эфир, петролейный эфир, пиридин, ксиллол, фенол, крезол)[2]; он растворяется в безводном, плавленном ацетамиде[3].

Для осаждения применяют пикриновую кислоту[4], фосфорновольфрамовую кислоту[5]; ацетат уранила, танин и такие органические жидкости, которые смешиваются с водой и при достаточно высокой концентрации вытесняют инсулин из водного раствора. Адсорбционная способность инсулина[6] к углю, каолину, бензойной кислоте и т. д. велика; она зависит от реакции. Способность к диализу[7] невелика и также зависима от реакции.

---

[1] Best C. H. a. Macleod J. J. R., J. of biol. Chem., 55, XXIX, 1923; Amer. J. physiol., 63, 390, 1925; Allen R. S. a. Murlin J. R., там же, 75, 131, 1925; Kimball C. P. a. Murlin J. R., J. of biol. Chem., 58, 337, 1923—1924; Piper H. A. и сотр., там же 321 и др.

[2] Mattill H. A. и сотр., Quart. J. exper. Physiol. Supl., 182, 1923; Kimball C. P. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20; 414, 1923; Widmark E. M. P., Biochemic. J., 17, 668, 1925.

[3] Du Vigneaud V. и сотр., J. of biol. Chem., 94, 233, 1931.

[4] См. 330, прим. 6.

[5] Krastel A. R. u. Stuber B., Biochem. Zschr., 138, 56, 1923 и др.

[6] Shonle H. A. a. Waldo J. H., J. of biol. Chem., 58, 731, 1923; Dudley H. W., Biochemic. J., 7, 376, 1923; Dingemanse E., Biochem. Zschr., 163, 412, 1925; Moloney a. Findlay.

[7] Macleod и сотр., Murlin J. R. и сотр., J. of biol. Chem., 58, 321, 1923; Dingemanse, Dudley.

Прочность водных растворов весьма зависима от степени очистки. Препарат Дингеманса и кристаллизированный инсулин не так прочны, как менее очищенные препараты.

Прочность относительно наиболее велика при слабокислой реакции[1]. Дингеманс не отмечал потери активности после кипячения в течение часа с n/100 HCl, а Крог и Хемингсен отмечали лишь небольшие потери от нагревания при pH=3,5—4,5. Более высокая кислотность ускоряет разрушение. Однако даже после нагревания в течение часа при 100° с n/10 HCl активность вполне или почти полностью сохраняется[2]. При этом инсулин коагулируется[3]. Такая обработка инсулина горячей разведенной соляной кислотой вызывает отщепление амиака частично (около 0,5%) еще до уменьшения активности[4].

При щелочной реакции инсулин скорее разрушается[5]. Например Дендлей нашел, что инсулин в растворе n/10 NaOH полностью разрушается после полуторачасового стояния при 37°; n/10 $Na_2CO_3$ при 37° за 2 часа лишь незначительно понижает активность.

При инактивации инсулина щелочами (n/30 NaOH при 34° за 3 часа) отщепляется 0,16% амиака. По Фрейденбергу и его сотрудникам от этого отщепления амиака зависит потеря активности. Мнения о значении серы, отщепленной при воздействии щелочей на инсулин на биологическую активность, расходятся[6]. По Витерману и Лифшицу щелочная инактивация отчасти обратима; активность раствора восстанавливается после обработки кислотой. По Фрейденбергу и его сотрудникам щелочная инактивация необратима. При совместном воздействии этилового и метилового алкоголя и кислоты[7] инсулин теряет активность. Обработкой щелочами можно полностью реактивировать аморфные препараты, если они не совсем потеряли действия, в отношении же кристаллических препаратов это удается лишь частично. Подобным же образом действует диазометан[1].

---

[1] Best C. H. a. Macleod J. J. R., Amer. J. Physiol., 63, 390, 1923; Dudley, Piper и сотр., Dingemanse, Krogh A. a. Hemmingsen A. M., Biochemic. J., 22, 1231, 1928.

[2] Jensen H. u. De Lawder A., Zschr. physiol. Chem., 190, 262, 1930; Ders u. Evans E. A., там же, 209, 134, 1932; Freudenberg K. и сотр., там же, 212, 128, 1931.

[3] Jensen a. De Lawder, Gerlough F. D. a. Bates R. W., J. of Pharmacol., 45, 19, 1932.

[4] Freudenberg и сотр., Jensen u. Evans.

[5] Best и Macleod, Dudley; Weiss St. и Pogany, J. Zschr. exper. Med., 50, 786 , 1926; Witzemann E. J. a. Livshis L., J. of biol. Chem., 58, 463, 1923; Jensen H. a. Geiling E. M. K., J. of Pharmacol., 33, 511, 1928; Jensen и De Lawder, Jensen и. Evans Freudenberg K. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 187, 89, 1930; 202, 128, 192, 1931.

[6] Freudenberg K. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 152, 189, 1926; 202, 192, 1931; Jensen u. De Lawder, Jensen u. Evans.

[7] Carr F. H. и сотр. Biochem. J., 23, 1010, 1929; Freudenberg K. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 202, 128, 1931; Charles A. F. a. Scott D. A., J. of biol. Chem., 92, 289, 1931; Jensen H. u. Evans E. A., Zschr. physiol. Chem., 219, 134, 1932.

Было установлено, что многие окисляющие и восстанавливающие вещества разрушают инсулин (перекись водорода, озон, иод, азотная услота, амилнитрит, амальгама натрия, формальдегид, цистеин, глютатион и др.[2]). При инактивации инсулина бензальдегидом и о-хлорбензальдегидом[3] наряду с окислением повидимому происходят изменения и в азотных группах, чувствительных к щелочам. Разрушение сероводородом протекает при отщеплении амиака и повидимому не является восстановлением[4].

Ферменты пепсин и трипсин совместно с энтерокиназой быстро инактивируют инсулин как в кислом, так и в щелочном растворе[5]. Разрушение активности протекает быстрее, чем расщепление. Трипсин, свободный от киназы, не влияет на активность инсулина[6]. По мнению Эпштейна и его сотрудников эти ферменты не разрушают инсулин; последующее добавление кислот или щелочей могут его реактивировать[7]. Однако это воззрение об обратимости пепсиновой и трипсиновой инактивации разделяется не всеми. Энергичное воздействие названных ферментов на инсулин несомненно его разрушает. Папаин и катепсин также разрушают инсулин[1]. С другой стороны, эрептические ферменты печени и слизистой кишечника не действительны[2].

---

[1] Freudenberg и сотр.

[2] Shonle H. A. a. Waldo H., J. of biol. Chem., 58, 736, 1924; Dodds E. C. a. Dickens F., Brit. J. exper. Path., 5, 117, 1924; Allen R. S. и Murlin J. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 492, 1925; Bischoff F. a. Sahuyin M., J. of biol. Chem., 81, 167, 1929; Ellis M. M. a. Newton E. B., Amer. J. Physiol., 75, 530, 1924; Freudenberg K. и. сотр., Zschr. physiol. Chem., 202, 128, 1931; Du Vigneaud V. и сотр., 98, 93, 1932; Scott D. A., Trans. roy. Soc. Canada, 26, 335, 1932; Charles A. F. a.

[3] Jensen H. u. De Lawder A., Zschr. physiol. Chem., 190, 262, 1930; Freudenberg и сотр. (метилиодид).

[4] Freudenberg и сотр.

[5] Banting F. G. a. Best C. H., J. Labor. a. clin. Med., 7, 251, 1922; Felix K. u. Waldschmidt-Leitz E., Ber. dtsch. chem. Ges., 29, 2367, 1926; Dudley, Dirscherl W., Zschr. physiq. Chem., 180, 217, 1929; Charles A. F. a. Scott D. A., Trans. roy. Soc. Canada, 24, 95, 1930; Freudenberg K. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 202, 159, 1931; Schmidt A. A. u. Tuljtschimkaja K., Zschr. exper. Med., 77, 58, 1931; см. также Harned B. K. a. Nash Th. P., J. of biol. Chem., 97, LI, 1932.

[6] Felix u. Waldschmidt-Leitz, Freudenberg и сотр.

[7] Epstein A. A. и сотр., Amer. J. Physiol., 70, 225, 1924; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 422, 1925; см. также Scott D. A., J. of biol. Chem., 65, 641, 1925; Weiss u. Pogány, Brand E. u. Sandberg M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 428, 1925; Collens W S., там же, 367, Macelay Macleod J. J. R., Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, Berlin, 1926, Harteneck A. u. Schuler W., Zschr. physiol. Chem., 172, 289, 1927; Charles и Scott.

Вопрос об инактивации инсулина кровью и плазмой разрешается по-разному. По Кареличу и его сотрудникам[3] плазма содержит термолабильное вещество, которое при 37° обладает инактивирующим действием; Шмидт[4] указывает, что кровь не разрушает инсулина в то время как измельченные ткани, а особенно измельченные печень и почки, содержат ферменты, разрушающие инсулин. Фрейденберг[5] не отмечал изменений при добавлении 2,5 см³ к 0,4—1 единице инсулина, но 5 см³ разрушали почти 70% его активности.

Ультрафиолетовые лучи разрушают инсулин[6]. В присутствии кислорода причиной этого разрушения повидимому является образование перекиси водорода.

Оптические свойства[7] инсулина в значительной мере зависят от содержания в нем тирозина и цистина. В ультрафиолетовой части спектра (от 2 250 до 3 000 Å) абсорбция резко нарастает. Диаграмма абсорбции показывает максимум при 2 750 Å, что соответствует максимуму для тирозина. Лишь часть химических изменений, ведущих к разрушению активности инсулина, изменяет абсорбцию, как например действие формальдегида, перекиси водорода и ультрафиолетовое облучение; другие же, как инактивация щелочами и кислотами, не влияют.

## VIII. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИНСУЛИНА

Химические методы исследования не позволяют получить суждение о содержании инсулина в определенном экстракте из инсулярной ткани. Определение легко отщепляющейся серы, которая по мнению некоторых авторов является составной частью молекулы инсулина, имеющей большое значение для его активности, также не может служить критерием для суждения о данном препарате, так как между содержанием серы и активностью нет пропорциональности[8].

---

[1] Freudenberg и сотр., Schmidt A. A., Klin. Wschr., 1021, 1930; Zschr. exper. Med., 70, 27, 1930; Corneli W., Zschr. physiol. Chem., 199, 217, 1931.

[2] Felix u. Waldschmidt-Leitz; Freudenberg и сотр., Corneli.

[3] Karelitz S. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 11, 1928.

[4] Schmidt, Hasama B., Fol. jap. pharmacol., 8, H. 2, S. 1, 1929.

[5] Freudenberg K. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 202, 159, 1931.

[6] Ellis M. M. a. Newton E. B., Amer. J. Physiol., 75, 530, 1924; Den Hoed D. и сотр., Biochem. Zschr., 205, 144, 1929; см. также Küster H. u. Eisner W., Klin. Wschr., 499, 1668, 1932; Kuhn W. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 202, 97, 1931.

[7] Kuhn и сотр.

[8] Peek A. E., J. Nederl. Tijdschr. Geneesk., 784, 1929.

Уже вскоре после открытия инсулина Меклод, Бантинг и их сотрудники предложили определять титр инсулина на животных; в качестве контрольного животного они избрали кролика и определяли на нем количество испытуемого препарата, который за 1—3 часа понижает уровень сахара на 50%. Это количество они приняли за единицу. Этот абсолютный метод оценки позже подвергался многочисленным изменениям, на которых в настоящее время нет смысла подробно останавливаться[1]. Изменения эти привели к новому определению единицы инсулина. Совершенно напрасно наряду с уже имевшейся единицей была введена так называемая клиническая единица, равнявшаяся $^1/_3$ предыдущей; словом к 1923—1924 гг. в этом вопросе царствовала путаница, которая была устранена лишь благодаря вмешательству комиссии Гигиенического комитета Лиги наций[2] по стандартизации биологических продуктов. В 1923 г. эта комиссия предложила следующее определение единицы инсулина: 1 единица соответствует количеству гормона, которое за 3 часа снижает уровень сахара крови у предварительно 24 часа голодавшего кролика весом в 2 кг до границы наступления судорог, т. е. до 0,045%.

Дальнейшей заслугой комиссии является последующая замена абсолютной стандартизации относительной. Дедлей изготовил в институте Деля относительно большое количество инсулина; этот инсулин был объявлен стандартным препаратом после того, как его активность была проверена в 5 различных местах разными методами; инсулиновый комитет в Торонто установил для него 8,5 единиц в 1 мг, лаборатория Лилли—8,5, лаборатория Сквибба и Сегновый—8,4, лаборатория Велль-кома—8,8 и Институт медицинских исследований Дейля—8,8 единицы. Комитет стандартизации предложил в 1925 г., чтобы впредь препараты инсулина всегда сверялись с этим стандартом. Активность исследуемой вытяжки сравнивается с активностью стандартного порошка, активность 1 мг которого принято считать равной 8 международным единицам (метод сравнения будет описан ниже).

Следует всячески стремиться к тому, чтобы в будущем все указания об активности инсулина давались в этих международных единицах, для того чтобы окончательно изжить неопределенность в обозначении единицы.

---

[1] Смотри Grevenstuk A. И. Laqueur E., Erg. Physiol. 23, 158, 1924; Macleod J. J. R., Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin, 1926; Banting F. C. и сотр., Trans. чоу. Soc. Canada Sect., V. 16, 31, 1922; Amer. J. Physiol., 62, 162, 1922; J. of biol. Chem., 37, 709, 1923; Clough H. D. и сотр., Amer. J. Physiol., 66, 461, 1923; Macleod J. J. R., Physiol. Rev., 4, 709, 1923; он же и Orr M. D., J. Labor. clin. Med., 9, 209, 1924.

[2] The biological standardisation of Insulin. Издание Лиги наций, III Health, III, 7, 1926; Knaffl-Lenz E., Arch. f. exper. Path., 135, 258, 1928.

Сравнение активности исследуемого препарата с активностью стандартного порошка может быть проведено на кроликах и мышах.

При применении кроликов не следует, как часто предлагают, считать мерилом активности наступление судорог, а ориентироваться по степени падения уровня сахара крови. Дело в том, что судороги не всегда наступают при одном и том же уровне сахара. Чем чище препарат, тем ниже уровень сахара крови, при котором наступают судороги[1].

Все исследователи, занимавшиеся определением активности инсулина, отмечают, что у отдельных животных чувствительность к инсулину индивидуально очень различна. Для того чтобы возможно уменьшить ошибки, зависящие от этих колебаний, т. е. для того чтобы обойтись возможно меньшим числом животных, надо особенно обратить внимание на следующие факты.

Кролики не только становятся более чувствительны к инсулину, но они реагируют гораздо равномернее, если они голодают сутки после последнего кормления овсом и сеном[2].

Так как количество инсулина, необходимое для получения определенного эфекта, лишь приблизительно и в определенных границах пропорционально весу животного[3], и так как молодые животные обладают повышенной чувствительностью[4], надо пользоваться лишь взрослыми экземплярами весом около 2 кг. Внешняя температура не должна быть необычно высока или низка[5].

Некоторые породы кроликов[6] вообще непригодны. То же самое животное может быть повторно использовано лишь по истечении 4—7 дней. Никогда нельзя получить точно ту же реакцию у одного и того же животного. Нет единства мнений по вопросу, наступает ли у животных со временем привыкание или повышение чувствительности к инсулину.

Впрыскиваемые количества препарата инсулина по активности не должны превосходить $^3/_4$ интернациональной единицы на 1 кг веса кролика, так как выше этой нормы отсутствует пропорциональность между дозой и действием[1] (рис. 54 и 55). Какое количество кроликов необходимо для установления титра данного препарата, нельзя точно указать. Чем больше животных, тем точнее средние цифры, в особенности если согласно предложению Марка и Крога и Гемингсена менять животных после каждого опыта, вследствие чего каждый кролик получает одинаковое количество впрыскиваний исследуемого и стандартного препарата. Крог и Гемингсен пользуются 10 животными и определяют у каждого кролика содержание сахара в крови шесть раз через час. Через полчаса после первого определения 5 животным впрыскивается неизвестный препарат и 5 животным стандартный. К шестому определению уровень сахара крови снова приближается к норме. Нормой уровня сахара крови принимаются средние данные из шести определений. Среднее понижение уровня сахара (активность) соответствует разнице между нормальным уровнем и среднем из второго и пятого определений. Активность неизвестного препарата определяется сравнением средних данных активности у 5 животных первой группы со средними данными у 5 животных стандартной группы. Как правило конечным выводом признается средний результат из данных двух перекрещивающихся определений.

---

[1] Laqueur E. u. De Jongh S. E., Biochem., Zschr., 163, 338, 1925; Publikation des Völkerbundes: a. a. o.

[2] Clough H. D. и сотр., Amer. J. Physiol., 66, 461, 1923; Mc Cormick N. A. и сотр., J. of Physiol., 57, 234, 1923.

[3] Walters A. L., Endocrinology, 7, 685, 1923; Stross W. u. Wiechowski A., Klin. Wschr., 813, 1924; Fenger F. и Wilson R. S.i J. of biol. Chem., 59, 83, 1924; см. также Scott E. I. u. Dotti L. B., Arch. int. Med., 50, 511, 1932.

[4] Sordelli A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 89, 744, 1923; Gonzalez P. и Carrasco-Formiguera R., там же, 1237.

[5] По Ssargin K., Arch. f. exper. Path., 144, 173, 1929.

[6] Sahuyin M. a. Blatherwick N. R., Amer. J. Physiol., 76, 677, 1926; Ssargin.

Лакер и его сотрудники[2] применяют 2 группы по 6 животных и определяют на них количество стандартного и исследуемого препарата, которое в 75% случаев понижает содержание сахара крови до 0,045% или еще ниже. Они также перекрещивают опыты.

Фрейденберг и Диршерль[3] впрыскивают 3 группам по 6 животных три разные дозы исследуемого препарата и определяют уровень падения сахара крови из данных содержания сахара за 2 часа до и 2 часа после инъекции. Часть доз должна вызвать понижение до 0,045% (100% активности). По кривой, выражающей отношение дозы к проценту активности (рис. 55), начерченной на основании многочисленных опытов, определяют активность препарата. Для каждой серии исследований проводится сравнение со стандартным препаратом.

Другие методы описаны в вышеупомянутой книге Лиги наций.

Для титрования инсулина пригодны и белые мыши[4] при условии использования достаточного большого количества их.

---

[1] Marks H. P., Publikation des Völkerbundes (цит. стр. 343, прим. 1), 57; Krogh A. a. Hemmingsen A. M., The assay of insulin on rabbits and mice. Biol. meddel VII, 6, Kopenhagen, 1928.

[2] De Jongh S. E. u. Laqueur E., Nederl. Tijdschr. Geneesk., 70, 2173, 1926; Arch. neerl. Physiol., 12, 277, 1927.

[3] Freudenberg K. и Dirscherl W., Zschr. physiol. Chem., 180, 213, 1929.

[4] Fraser D. T., J. Labor. a. clin. Med., 8, Nr. 7, 1923; Depisch F. и сотр., Klin. Wschr., 619, 1924; Grevenstuk a. La-

Крог и Гемингсен употребляют 2 группы по 160 животных при условии, что мыши предварительно голодали 1½ часа и внешняя температура держится на постоянном уровне в 30°. Мерилом степени активности служит наступление комы и судорог. Судорожная доза примерно равна $^1/_{100}$ единицы. По Марксу[1] этот метод дает результаты, которые при сравнении с интернациональным стандартом дают результаты на 15—30% выше, чем при применении кроликов.

Два других метода биологической титрации инсулина не получили всеобщего признания. Один из них, предложенный Зюльцером[2] и Иди и Меклодом[3], основан на ослаблении при помощи инсулина адреналиновой гипергликемии и гликозурии.

При другом методе у диабетических собак определяют количество инсулина, благодаря которому используется некоторый избыток углеводов без изменения гипергликемии или гликозурии (определение эквивалента глюкозы).

Рыночные препараты гормона инсулярных клеток могут носить наименование «инсулин», только если результаты определения их титра на животных клинически проверены одним из особых инсулиновых комитетов, которые основаны в нескольких государствах по инициативе инсулинового комитета в Торонто. Наибольшее количество инсулина несомненно содержится в тельцах Станниуса костистых рыб, которые, как было сказано выше, преимущественно состоят из инсулярной ткани и содержат лишь немного ацинозной ткани[4]. Содержание инсулина может достигать 25 000, 40 000 и даже 80 000 единиц в килограмме; поджелудочная же железа этих рыб очень бедна инсулином.

## IX. СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА В ТКАНЯХ И ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА

Данные о количестве инсулина, содержащегося в единице веса ткани и жидкости организма, далеко расходятся. Это в основном зависит от того, что более старые методы экстрагирования были связаны с большими потерями инсулина. И в настоящее время мы повидимому также еще не умеем извлекать весь инсулин полностью. Кроме того во многих работах этого рода титрования производились на недостаточном количестве животных и поэтому результаты недостаточно убедительны.

---

queur, Pucher G. W., J. of biol. Chem., 78, LXIII, 1928; Krogh u. Hemmingsen, Horsters H. u. Brugsch, Zschr. exper. Med., 65, 569, 1929; Langecker H. u. Stross W., Biochem. Zschr., 161, 295, 1925; Hemmingsen A. M., Skand. Arch. Physiol., Berl. u. Lpz., 63, 86, 1931.

[1] Marks H. P., Quart. J. Pharm. a. Pharmacol., 5, 255, 1932; см. также Culhane K. и сотр., Biochemic. J., 23, 397, 1829; Culhane K. a. Greenwood G. N., J. Soc. Chem. Ind., London., 51, 259, 1932.

[2] Zuelzer G., Dtsch. med. Wschr., 1380, 1918.

[3] Eadie G. S. a. Macleod J. J. R., Amer. J. Physiol., 64, 285, 1923.

[4] Macleod J. J., Metabol. Res., 2, 149, 1922; Brit. med. J., I, 45, 1924; Dudley H. W., Biochemic. J., 18, 665, 1924; Mc Cormick M. A. a. Noble E. C., J. of biol. Chem., 59, XXIX, 1924; Vincent Sw. и сотр., Quart. J. exper. Physiol., 15, 313, 1925.

Среди органов млекопитающих наибольшее количество инсулина содержится в поджелудочной железе[1]. Однако в деталях данные далеко расходятся. Большинство исследователей считает, что из килограмма железы можно добыть 2 000 единиц. Джефкотт получал 2 800—3 400 единиц, Лакер—до 5 000 единиц. Особенно богата инсулином поджелудочная железа собак и лошадей. Поджелудочная железа людей-диабетиков[2] в среднем беднее инсулином, чем железа недиабетиков, однако обычно она не лишена инсулина.

Поджелудочная железа лихорадящих собак, больных острыми инфекционными болезнями, обычно содержит меньше инсулина, чем железа нормальных животных[3].

Согласно более старым определениям почти все исследованные ткани нормальных животных и людей[4] содержат инсулин. По Бесту и его сотрудникам вся скелетная мускулатура содержит например в 20 раз больше инсулина, чем поджелудочная железа.

В 100 см³ нормальной крови[5] содержится несколько единиц инсулина (по Бесту и его сотрудникам 3 единицы в 100 см³ крови собаки, по Бругшу и Горстеру около 5 клинических единиц в 100 см³ крови человека). По Кобе и Нотману вся кровь человека содержит около 100 единиц, а вся кровь собаки—около 10 единиц.

Большинство исследователей[6] обнаруживало инсулин в нормальной моче. По Кобе и Нотману в среднем за день выделяется

---

[1] Banting F. G. a. Best C. H., J. Labor. a. clin. Med., 7, 251, 1922; Best C. H. a. Scott D. A., J. amer. med. Assoc. II, 382, 1933, Fischer N. F., Amer. J. Physiol., 67, 57, 1923; Best C. H. и сотр.; там же, 68, 161, 1924; Clough H. D. и сотр., там же, 213; Fenger F. a. Wilson R. S., J. of biol. Chem., 59, 83, 1924; Dudley H. W. a. Starling W. W., Biochemic. J., 18, 147, 1924; Baker S. L. и сотр., Brit. J. exper. Path., 5, 327, 1924; Takeuchi S. Tohoku J. exper. Med., 12, 63, 1828; Grevenstuk и Laqueur, цит. стр. 338 сноска 6; Jephcott C. M., Trans. roy. Soc. Canada, 25, 183, 1931; Best C. H. и сотр., Amer. J. Physiol., 100, 285, 1932; Gerlough T. D. a. Bates R. W., J. of Pharmacol., 45, 19, 1932.

[2] Pollak K., Arch. f. exper. Path., 116, 15, 1926; Brugsch H., Zschr. exper. Med., 65, 574, 1929; он же и Horsters H., там же, 66, 143, 1929; см. с др. стор. Best и сотр., 1932.

[3] Murray D. W. G. a. Waters E. T., Trans. roy. Soc. Canada, 26, 169, 1932.

[4] Banting и. Best, Best и Scott, Fisher, Ashby I. S., Amer. J. Physiol., 67, 77, 1923; Ivy A. C. a. Fisher N. F., там же, 67, 445, 1924; Brugsch, он же и Horsters H., Biochem. Zschr., 147, 150, 1924; Stasiak A., там же, 188, 24, 1927; Nothmann M., Arch. f. exper. Path., 108, 1, 1925; дальн. лит. у Grevenstuk и Laqueur, L. C.

[5] Best и сотр., Nothmann, Brugsch H., Horsters H., Arch. f. exper. Path., 148, 295, 1920; Cobet B., Nothmann M., Verh. Kongr. inn. Med., 42, 105, 1930.

[6] Best C. H. a. Scott D. A., J. amer. med. Assoc., II, 382, 1923; Fisher N. F., Noble B. E., Amer. J. Physiol., 67, 72, 1923;

15—30 клинических единиц. Бругш и Горстерс нашли в 100 см$^3$ мочи кроликов меньше 1,5 клинической единицы.

Однако в последнее время оспаривают, является ли вещество из тканей (за исключением поджелудочной железы) и жидкостей организма, обладающее инсулиноподобным действием, действительно инсулином. Бест, Джефкотт и Скотт[1] проверяли эти данные при помощи экстракционного метода и не смогли их подтвердить. Ни в нормальной, ни в диабетической животной ткани за исключением поджелудочной железы они не нашли заметных количеств инсулина. Инсулин не был также обнаружен в моче нормальных собак и людей. Лоренс и его сотрудники[2] также не подтвердили данных Брукша и Горстерса и Партоса о выделении инсулина.

Обычными методами экстрагирования инсулина из поджелудочной железы Коллипу и др. удалось получить фракции из растительных веществ, которые понижают уровень сахара крови у кроликов и диабетических собак[3]. Этот «глюкокинин» был получен из дрожжей, луковиц, травы, соломы, картофеля, риса, латука, черники и пр. Действие его отличается от действия инсулина, уровень сахара понижается гораздо медленнее, а гипогликемические симптомы устраняются подвозом сахара не так уверенно и быстро, как при инсулиновой гипогликемии.

Поэтому можно предполагать, что дальнейшее химическое исследование глюкокинина покажет, что он не идентичен с инсулином.

Из моллюсков, рыбьей икры и других животных продуктов были получены экстракты, понижающие уровень сахара так же, как глюкокинин[4].

## X. УСВОЕНИЕ И СУДЬБА ИНСУЛИНА

Уже через несколько минут после внутривенного введения инсулина начинается заметное понижение сахара крови. При несмертельных дозах максимум действия обычно достигается через 1½—3 часа, а в следующие 2—4 часа уровень сахара восстанавливается.

Таким образом при введении в кровяное русло инсулин проявляет относительно кратковременное действие. Он быстро

---

Cobet B. и Nothmann M., Verh. Kongr. inn. Med., 39, 196, 1927; Partos A., Pfl. Arch., 221, 562, 1929; Brugsch H. u. Horsters H., Zschr. exper. Med., 66, 143, 1929; Arch. f. exper. Path., 148, 295, 1930.

[1] Best C. H., Jephcott C. M. и Scott D. Q., Amer. J. Physiol., 100, 285, 1932; Best C. H., Wien. med. Wschr., I, 1932.

[2] Lawrence R. D. и сотр., Brit. J. exper. Path. II, 117, 1930.

[3] Collip J. B., J. of biol. Chem., 56, 513, 1923; 57, 65, 1923; 58, 163, 1923; Winter L. B. a. Smith, J. of Physiol., 57, 100, 1922; Funk C. и Corbitt H. B., Proc. Soc. exper. Biol. A. Med., 20, 422, 1923; Fetzer L. W., J. amer. med. Assoc., 81, 772, 1923; Best C. H. и. Scott D. A., J. metabol. Res., 3, 177, 1923; Eisler M. и Portheim L., Biochem. Zschr., 148, 166, 1924; Eppinger H. и сотр., Klin. Wschr., 1870, 1925; Shikimami Y., Tohoku J. exper. Med., 10, I, 1932.

[4] Collip J. B., J. of biol. Chem., 55, XXXIX, 1923; Shikimami.

исчезает из крови[1]. Медленное вливание определенного количества инсулина действует сильнее, чем быстрое впрыскивание в кровяное русло[2]. Еще не выяснено, зависит ли кратковременность действия от быстрого выделения инсулина почками[3]. С одной стороны, имеется указание, что у диабетических собак инсулин может быть полностью обнаружен в моче, с другой же стороны, Брукш и Горстерс нашли лишь незначительное количество инсулина в моче кролика, которому было впрыснуто 50 единиц (через 20—80 минут 0,015 клинической единицы в 1 см³, через 110 минут еще меньше). Бест и его сотрудники, впрыскивая собаке 200 единиц в течение 2 часов, нашли через первые полчаса менее 10% инсулина в моче. Таким образом согласно новейшим работам очень мало вероятно, что через почки выделяется значительное количество инсулина, обращающегося в кровяном русле. Надо еще проверить данные Лепе и его сотрудников[4], согласно которым инсулин действует гораздо сильнее после выключения почек.

В быстром исчезновении инсулина повидимому участвует печень, так как инсулин, впрыснутый в воротную вену, действует слабее, чем впрыснутый в яремную[5]. После наложения анастомоза между полой и воротной венами инсулин медленнее исчезает из крови[6]. Как уже было упомянуто выше, измельченная печеночная ткань быстро разрушает инсулин. Инсулин не выделяется с желчью[7]

Согласно некоторым указаниям инсулин, впрыснутый в воротную вену, вызывает гипергликемию вследствие расщепления гликогена печени[8]; это предположение не выдерживает критики, так как кристаллизированный инсулин не вызывает инициального повышения уровня сахара крови и не вызывает гликогенолиза в изолированной печени[9].

---

[1] Kepinow L. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 371, 1927;
Heymans I. F. u. C., там же, 719; см. также Brugsch H., Hor-
sters H., Arch. f. exper. Path., 148, 295, 1930; Chevillot M. и сотр.,
C. R. Soc. Biol., Paris, 112, 65, 1933.

[2] Holm K., Klin. Wschr., 2157, 1926.

[3] Fisher B., J. amer. med. Assoc., 920, 1923; Best C. H. и сотр.,
Amer. J. Physiol., 68, 161, 1924; Brugsch u. Horsters, Best
C. H. и сотр., Amer. J. Physiol., 100, 285, 1932.

[4] Loeper M. и сотр., C. R. Soc. Biol., Paris, 99, 19, 1928; см.
также Goldstein L. A. и сотр., Amer. J. Physiol., 101, 166, 1932.

[5] Arborelius M. и Akerren Y., Skand. Arch. Physiol.,
Berl. u. Lpz., 50, 35, 1927; Boggild D. M., Acta path. scand., Ko-
benh., 5, 118, 1928; Gebhardt F. и Fricke G., Zschr. exper.
Med., 67, 806, 1929.

[6] Kepinow L. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 25, 1927.

[7] Kozuka K., Tohoku J. exper. Med., 12, 514, 1929.

[8] Brugsch a. Horsters, Hoskins M. a. Snyder F. F.,
J. of biol. Chem., 75, 147, 1927; Aubertin E. et Trinquier E.,
C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 583, 1933.

[9] Nielsen N. A., Skand. Arch. Physiol., Berl. u. Lpz., 65, 305,
1933.

Инсулин, впрыснутый под кожу[1], быстро полностью всасывается. Действие на сахар крови лишь немного медленнее, а размер понижения уровня сахара крови вряд ли меньше, а по некоторым данным даже больше, чем после внутривенного введения. Если определенное количество инсулина вводить подкожно в виде нескольких доз через каждые 15 минут, действие будет сильнее, чем при однократном введении всего количества[2].

Впрыскивание в кожу вызывает более длительное понижение сахара, чем впрыскивание в подкожную клетчатку[3]. Причина этого удлиненного действия еще не ясна. Атропин влияет антагонистически на это усиление действия. Втирание в кожу дает лишь незначительный эфект[4].

Слизистые носа и влагалища всасывают лишь очень мало инсулина[5]. Всасывание повидимому лучше в конъюнктивах[6]. Усвоение гораздо более совершенно при внутритрахеальном введении[7].

Инсулин, введенный внутрибрюшинно, примерно так же активен, как впрыснутый под кожу[8]. Существуют различные воззрения о проходимости плаценты для инсулина[9]. Имеются указания на то, что инсулин, впрыснутый плоду, проходит через плаценту в материнский организм,[1] после чего в последнем понижается содержание сахара в крови. Точно так же уровень сахара крови у плода падает при впрыскивании инсулина матери[2].

---

[1] Banting F. G. и сотр., Amer. J. Physiol., 59, 479, 1922; Murlin J. R. и сотр., J. of biol. Chem., 56, 253, 1923; McCormick N. A. и сотр., J. of Physiol., 57, 234, 1923; 63, 389, 1923; Lamers K. L. E., C. r. Soc. Biol., Paris, 94, 1259, 1926; Sahuyn M., Blatherwick N. R., J. of biol. Chem., 79, 443, 1928 и др.

[2] Holm K., Klin. Wschr., 2157, 1926; Schmidt A. A., там же, 1021, 1930. См. также Basiliou B. и Zell F., Biochem. Zschr., 238, 427, 1931.

[3] Mueller E. F. и сотр., J. Labor. a. clin. Med., 9, 3, 1924; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 92, 375, 1925; Bertram F., Klin. Wschr., 1106 u. 2285, 1925; Lévai M. и Waldbauer O., Dtsch. med. Wschr., 1612, 1925.

[4] Wallgren A., Münch. med. Wschr., 10, 1924; De Jongh S. E. и сотр. Biochem. Zschr., 163, 381, 1925; Wilkoewitz K. и. Lenuweit F., Zschr. klin. Med., 122, 621, 1932.

[5] Horwitz S., Zschr. klin. Med., 116, 622, 1931; Collens W. S. и Golszieher M. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 756, 1932.

[6] Christie C. D. и Hanzal R. F., J. clin. Invest., 10, 787, 1931.

[7] Laqueur E. и Grevenstuk A., Klin. Wschr., 1273, 2342, 1923; Bobitschek W., Med. Klin., 19, 1925; Mauriac P. et Gandy A., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 1524, 1925; Wilkoewitz K. и Schiebe H., Zschr. exper. Med., 78, 757, 1931.

[8] Clough H. D. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 549, 1927, Murlin J. R. и сотр., J. of biol. Chem., 56, 253, 1923; Hoskins M. a. Snyder F. F., там же, 75, 141, 1927; Sahuyn M. a. Blatherwick N. R., L. c. u. J. of biol. Chem., 77, 459, 1928; Katsuma A. a. Kozuka K., Tohoku J. exper. Med., 12, 241, 1929.

[9] См. также Markowitz J. a. Soskin S., Amer. J. Physiol., 79, 553, 1926; Nevinny H. и Schretter G., Arch. Gynäk., 140, 397, 1930; Macleod J. J. R., Lancet, 2, 383, 1930.

Дача инсулина внутрь[3] не понижает или почти не понижает содержания сахара даже при применении очень больших доз. Так например де Ионг и его сотрудники нашли, что на кролика почти не действуют 60—300 единиц, а Гернед и Неш[4] отмечали лишь самое незначительное действие на выделение сахара диабетической собакой после дачи внутрь 1 000 единиц. При прекращении поступления панкреатического сока в кишечник, т. е. при отсутствии триптического фермента, инсулин все же не всасывается в нерасщепленном виде из желудочно-кишечного канала[5]. При одновременной даче антитрипсина[6] и инсулина последний несколько защищается от разрушения.

При непосредственном введении инсулина в тонкую, толстую[7] или прямую[8] кишку лишь небольшое количество его всасывается в активной форме. Больман и Ман[9] отмечали у нормальных собак понижение уровня сахара без гипогликемических явлений при введении растворов инсулина большой концентрации (80 единиц в 1 см$^3$) и в больших количествах (400—800 единиц) непосредственно в отдельные отрезки тонкой кишки. Количество, меньшее 200 единиц, действовало только при введении в изолированную кишечную петлю. Неизвестно, каким образом происходит инактивирование инсулина в слизистой. Впрыскивание в подсерозную оболочку 175 единиц вызывало тяжелые гипогликемические явления. Также действовала жидкость, вымытая из изолированной кишки, при впрыскивании через час-другой собаке под кожу.

---

[1] Olow J., Biochem. Zschr., 217, 475, 1930; Pack G. T. a. Barber D., Amer. J. Physiol., 92, 271, 1930; см. с др. стор. Moskins M. u. Snyder F. F., Anat. Rec., 35, 23, 1927; Schlossmann H., Arch. f. exper. Path., 151, 213, 1931.

[2] Corey E. L., Physiol. Zool., 5, 36, 1932.

[3] Fisher u. Noble, Gibbs C. B. F. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 67, 1923; Hachen D. S. a. Mills C. A., Amer. J. Physiol., 65, 395, 1923; De Jongh и сотр., Banting u. Best, Weis St. u. Pogàny J., Zschr. exper. Med., 50, 786, 1926; Scott D. A., Trans. roy. Soc., Canada, 26, 287, 1932 и др.

[4] Harned B. K. a. Nasch jr. Th. P., J. of biol. Chem., 97, 443, 1932.

[5] Weiss u. Pogàny.

[6] Harned u. Hasch jr.

[7] Fisher N. F., Amer. J. Physiol., 67, 65, 1923; Hachen u. Nills, Piper N. A. u. Murlin J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 68, 1925; Stasiak A., Biochem. Zschr., 188, 24, 1927; Kolta E. u. Pogàny J., Klin. Wschr., 927, 1929; Eaton A. G. a. Murlin H. J., Amer. J. Physiol., 101, 31, 1932; 104, 636, 1933 и др.

[8] De Jongh S. E. и сотр., Biochem. Zschr., 163, 381, 1925; Banting F. G. u. Best C. H., J. Labor. a. clin. Med., 7, 251, 464, 1922.

[9] Bollman J. L. a. Mann F. C., Amer. J. med. Sci., 183, 23, 1932.

Были сделаны разнообразные попытки добиться сохранения активности инсулина при введении через желудочно-кишечный тракт. По Пайнеру и Мерлину этого можно достичь добавлением олеата натрия. По Итону и Мерлину одновременное введение лактата и карбоната натрия улучшает усвоение. Желчь[1] или дезоксихолевая кислота[2] не улучшает всасывания инсулина. В противоположность более старым указаниям добавление сапонина также не влияет на всасывание[3]. То же можно сказать о добавлении алкоголя[4] или соляной кислоты[5]. По Мерлину добавление сыворотки[6] до такой степени защищает инсулин, введенный внутрь, от действия кишечных ферментов, что можно заметить небольшое влияние на содержание сахара в крови. Больман и Ман не отмечали улучшения всасывания ни от прибавки сыворотки, ни от цитратной крови.

Имеется указание[7], что можно добиться понижения уровня[8] сахара в крови дачей внутрь осадка, получающегося при действии фосфорно-вольфрамовой кислоты на растворы инсулина; эти данные не были однако подтверждены.

Добавление к растворам инсулина, предназначенным для подкожного или внутрибрюшинного впрыскивания, белка, желатины, гумми-арабика и холестерина[9] замедляет всасывание инсулина, вследствие чего действие на сахар крови становится более длительным, а возможно и более сильным.

Существуют различные воззрения на то, повышается ли чувствительность или сопротивляемость животных при продолжающихся впрыскиваниях инсулина 1—2 раза в неделю[10].

---

[1] Samek G., Zschr. exper. Med., 62, 707, 1928; Bollman u. Mann.

[2] Umber F. u. Rosenberg M., Dtsch. med. Wschr., 169, 1930.

[3] Samek, Dingemanse E. u. Laqueur E., Arch. f. exper. Path., 126, 31, 1927.

[4] Winter L. B., J. of Physiol., 58, 18, 1923—1924; Blatherwick N. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 67, 246, 1924; Maxwell I. C. и сотр., там же, 70, 351, 1924.

[5] Bollman u. Mann.

[6] Murlin J. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 24, 549, 1927; Он же и сотр., J. of biol. Chem., 66, 731, 1925; Amer. J. Physiol., 83, 147, 1927; Eaton A. G. a. Murlin J. R., Amer. J. Physiol., 104, 636, 1933.

[7] Mukherjee H. N., J. of Physiol., 70, 183, 1930.

[8] Lawrence R. D., Lancet, 184, 1931; Maugeri S., Giorn. Clin. med., 501, 1931; Martini E., J. of Physiol., 72, 199, 1931; Sulzbacher B., Dtsch. med. Wschr., 1604, 1932.

[9] Bertram F., Klin. Wschr., 1106 u. 2285, 1925; Lange H. u. Schoen R., Arch. f. exper. Path., 113, 92, 1926; Redisch W. u. Bloch B. M., Endokrinol., 1, 241, 1928.

[10] Clough H. D. и сотр., Amer. J. Physiol., 66, 461, 1923; Dudley H. W., Biochem. J., 17, 376, 1923; Wiechowski W., Klin. Wschr., 1382, 1924; Stross W. и он же, там же, 814; Langecker H. u. Stross W., Biochem. Zschr., 161, 295, 1925; Laqueur E. u. Jongh S. E., там же, 163, 308, 1925; Pucher G. W. и сотр., Proc.

Повидимому при относительно больших дозах и коротких перерывах наступает повышение чувствительности вследствие потери гликогена; малые дозы вызывают накопление гликогена и таким путем возможно вызывают понижение сопротивляемости. Опыты Обертена и Моларэ[1] на собаках с азотным равновесием говорят за повышение сопротивляемости. Под влиянием инсулина задержка азота стала больше, чем до периода дачи инсулина, и оставалась на повышенном уровне при постепенном повышении ежедневной дозы с 5 до 30 единиц. Если же после безинсулинового периода сразу впрыснуть 15 единиц, наступало заметное увеличение выделения азота.

## XI. ОБЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА

### а) Растительные организмы, беспозвоночные животные

Еще не выяснено, оказывает ли инсулин какое-либо воздействие на углеводный обмен низших организмов, которое может быть сравнено с его действием на позвоночных, так как число исследований еще мало. По имеющимся пока данным можно предположить, что инсулин не влияет на обмен низших организмов.

Дрожжевое брожение сахара не ускоряется добавлением инсулина[2]; он не действует также на накопление гликогена. То же можно сказать о потреблении сахара бактериями[3]. С другой стороны, потребление сахара парамециями, живущими в питательной среде, содержащей сахар, повышается после инсулина[4]. Не отмечается повышения потребления кислорода молюсками и крабами[5]. Гемингсен[6] экспериментировал с большим числом позвоночных: инсулин не ускоряет исчезновение сахара, впрыснутого в кровь гусениц и раков; у последних не наблюдается судорог.

---

Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 251, 1923; Blatherwick N. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 155, 1924; 76, 677, 1926; 77, 459, 1928; Waltner K., Biochem. Zschr., 176, 246, 1926; Ssargin K., Arch. f. exper. Path., 144, 173, 1929.

[1] Aubertin E. et Mollaret J., C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 177, 1932.

[2] Fürth O., Biochem. Zschr., 150, 265, 1924; Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924; Ducceschi V., Arch. di Biol., 74, 103, 1924; Viale G., там же, 131; Travelle J. G. u. Behre J. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 21, 478, 1924; Euler H. v. u. Myrbäck K., Zschr. physiol. Chem., 150, 1, 1925.

[3] McGuire G. u. Falk K. G., J. of biol. Chem., 60, 489, 1924; см. также Kendall A. I., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 23, 62, 1925.

[4] Burge W. E. u. Ester A. M., J. metabol. Res., 7, 183, 1926.

[5] Collip J. B., Amer. J. Physiol., 72, 182, 1925.

[6] Hemmingsen A. M., Skand. Arch. Physiol., Berl. u. Lpz., 46, 56, 1924.

### б) Холоднокровные позвоночные

Рыбы[1] очень мало чувствительны к инсулину; через длительное время после впрыскивания, т. е. через день или позже, наступает слабость, двигательные расстройства и судорожные подергивания. Сахар крови понижается. Через 24—48 часов повышается потребление кислорода.

Лягушки[2] также мало чувствительны. Лишь после введения нескольких единиц на каждые 100 г животные постепенно слабеют и кожа их бледнеет. Часто через несколько дней отмечаются судороги. Впрыскивание глюкозы обладает целебным действием. Сахар крови, а также содержание гликогена и сахара в мышцах понижается. Одновременно с падением основного обмена дыхательный коефициент приближается к единице. Повышение внешней температуры способствует наступлению судорог. Также действует инсулин на жаб[3].

У черепах[4], которые очень чувствительны к инсулину, содержание сахара в крови понижается через несколько дней. Потребление $O_2$ повышается, а дыхательный коефициент не меняется.

Большие дозы[5] инсулина вызывают у рептилий (Caiman sclerops) понижение сахара крови, ведущее к возбуждению психики и судорожным припадкам. Смертельные дозы вызывают смерть лишь через неделю или еще позже.

### в) Птицы[6]

Птицы также мало чувствительны к инсулину. В течение часов, следующих после впрыскивания, сахар крови понижается, но не в той мере, как у млекопитающих. В связи с падением уровня сахара крови наблюдаются гипогликемические симптомы: мышечная слабость и апатия (но не мышечные подергивания или судороги). Во время этих гипогликемических явлений уровень сахара крови у кур лежит гораздо выше, чем у млекопитающих при инсулиновом шоке.

---

[1] Collip J. B., Amer. J. Physiol., 72, 181, 1925; Olvsted J. M. D., Amer. J. Physiol., 69, 137, 1924; Houssay B. A. et Rietti C. T., C. r. Soc. Biol., Paris, 91, 27, 1924; McCormick N. A. a. Macleod J. J. R., Proc. roy. Soc. Lond. B. 98, I, 1925; Gray I. E., Amer. J. Physiol., 84, 566, 1928; он же и Hall F. G., Biol. Bull., 58, 217, 1930.

[2] Azuma R. u. Hartree W., Biochemic. J., 17, 875, 1923; Huxley J. S. a. Fulton J. F., Nature, 113, 234, 1924; Houssay u. Rietti, Mann F. C. и сотр., Amer. J. Physiol., 68, 115, 1924; Hemmingsen, Abderhalden E. a. Wertheimer E., Pfl. Arch., 203, 439, 1924; Gabbe E., Arch. f. exper. Path., 105, 1924; Olmsted, он же и сотр., Amer. J. Physiol., 78, 28, 1926; 80, 643, 1927; 84, 610, 1928.

[3] Olmsted J. M. D., Amer. J. Physiol., 76, 200, 1926.

[4] Noble E. C. a. Macleod J. J. R., J. of Physiol., 58, 33, 1923; Mann F. C. и сотр., Amer. J. Physiol., 68, 115, 1924; Olmsted, Sordelli A., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 254, 1924; v. Issekutz B. u. Vegh F., Biochem. Zschr., 192, 383, 1928; Boldyreff E. B. u. Stewart J. F., Amer. J. Physiol., 101, II, 1932.

[5] Houssay a. Rietti.

[6] Collazo J. A. u. Händel M., Dtsch. med. Wschr., 1546, 1923; Bickel A. u. Collazo J. A., там же, 1408; Riddle O. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 244, 248, 1923; Amer. J. Phy-

### г) Млекопитающие

После парентерального введения инсулина кроликам[1] прежде всего проявляется некоторое беспокойство и повышенная возбудимость. В ответ на раздражение животные дико прыгают, не обращая внимание на препятствия, находящиеся на их пути. Челюсти находятся в непрерывном жевательном движении. Животные явно испытывают голод, так как пища ими жадно поглощается. Дыхание учащено. Позже задние конечности становятся вялыми, так что животные принимают положение на половину набоку. Голова непрерывно покачивается. Мышечные подергивания сначала отмечаются лишь в мускулатуре ушей, а затем захватывают все поперечнополосатые мышцы. Внезапно может проявиться резкий припадок судорог.

Обычно он вначале проявляется длительными тоническими судорогами с опистотонусом и криком, а затем переходит в коматозное состояние с отсутствием рефлексов и чувствительности. Нередко судороги принимают немедленно или после предварительной тонической стадии клонический характер; животные производят непрерывные вращательные движения или движения бега. По прекращении судорог, которые длятся обычно 1—2 минуты, и по прекращении последующей комы попытки сесть или передвигаться могут вызвать новые припадки. Если смерть наступает во время или вскоре после судорог, скелетные мышцы необычайно быстро окоченевают. После несмертельных впрыскиваний животные частично поправляются за $^1/_4$—$^1/_2$ часа, частично же лишь очень медленно.

У морских свинок[2] отмечаются почти те же явления, что и у кроликов.

---

siol., 68, 461, 1924; Abderhalden u. Wertheimer, Sordelli A. и сотр., C. R. Soc. Biol., Paris, 89, 744, 1924; и сотр., Amer. J. Physiol., 75, 609, 1926; 76, 189, 1926; Cassidy G. J. Trans. roy. Soc., Canada, 1925, 79; Markowitz J., Biol. a. Med., 22, 501, 1925; Hanau E. B., Proc. Soc. exper.

[1] Macleod J. J. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 62, 162, 1922; Corkill B., Biochemic. J., 24, 779, 1930. Quart J. exper. Physiol., 1923, Suppl. I, Clough H. D. и сотр., Amer. J. Physiol., 66, 461, 1923; Sordelli A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 89, 744, 1923 и др.

[2] Sordelli и сотр., Grevenstuk A. и Laqueur E., Erg. Physiol., 23, 28, 1924; Sordelli и сотр., Winter L. B. u. Smith W., J. of Physiol., 57, XL, 1923; Gabbe E., Klin. Wschr., 612, 1924, Hobel E. u. Priesel R., Zschr. exper. Med., 48, I, 1926 и др.

Крысы[1] в общем менее чувствительны к инсулину, чем кролики индивидуальные колебания у них очень велики. У них также отмечается состояние паралича, прерываемое судорогами.

Мыши[2] становятся апатичными через 10—15 минут после впрыскивания. Неожиданно наступают тонически клонические судороги. Небольшие дозы скорее вызывают судороги и смерть при низкой наружной температуре, чем при высокой.

У телят[3] явления судорог довлеют над картиной болезни.

Свиньи[4] повидимому очень чувствительны к инсулину.

Бараны и козы[5] менее чувствительны; они на инсулин редко реагируют судорогами.

Собаки и кошки[6] теряют покой, дыхание учащается; морда у них в пене. Неожиданно наступают судороги, схожие с судорогами у кроликов.

Непосредственно за периодом судорог у кроликов, мышей и т. п. может следовать длительная кома. Животные часами могут оставаться в состоянии «Vita minima»[7], температура тела ниже 30°, рефлексы за исключением роговичного исчезают, дыхание уплощается и ограничивается несколькими вдохами в минуту. В общем это состояние сходно с зимней спячкой. У бодрствующих животных[8], обычно проводящих зиму в спячке, действительно удается при помощи впрыскивания инсулина вызвать сон, длящийся от нескольких часов до суток, в течение которого они пойкилотермны, редко дышат и резко понижают обмен.

Секционные данные животных, погибших вследствие подвоза инсулина, не типичны. У кроликов часто находят слизистый отек подкожной клетчатки в области живота, даже и в тех случаях, когда впрыскивание производилось в другое место тела. Отечная жидкость содержит неисследованное восстанавливающее вещество[9].

У собак обнаруживали отек и околососудистые кровоизлияния в центральной нервной системе, гиперемию внутренних органов и мутное набухание печени и почек[10].

Еще в своих первых опытах Бантиг и Бест[11] исследовали поведение диабетических собак. При достаточном ежедневном подвозе инсулина явления диабета исчезают в несколько дней. Животные прибывают в весе, полиурия и полифагия уменьшаются. Если животные находятся в состоянии диабетической комы, последняя проходит в течение нескольких часов, если только она не продолжалась уже длительное время. Однако в ежедневном подвозе даже высоких доз инсулина терапевтический эфект может быть поддержан лишь ограниченное время. Раньше или позже появляется желтуха, и животные погибают через 1—7 месяцев после операции от жировой дегенерации печеночных клеток[1]. Эта дегенерация не находится однако ни в какой связи с выпадением внутренней секреции поджелудочной железы, так как ее можно избежать, давая животным в пищу сырую поджелудочную железу. Мало вероятно, что в дегенерации печени повинно выпадение внешней секреции поджелудочной железы, вследствие которой могли образоваться вещества, вредные для печени.

---

[1] Voegtlin C. и сотр., Publ. Health. Rep., 39, II, 1935, 1924.

[2] Macleod, Sordelli и сотр., Horsters H. u. Brugsch H., Zschr. exper. Med., 65, 569, 1929 и др.

[3] Widmark E. M. P. и Carlens O., Biochem. Zschr., 158, 81, 1925.

[4] Magee H. E. и Harvey D., J. of Physiol., 64, XXXI, 1927.

[5] Bodansky A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 538, 1923; 21, 46, 1923; Kuhn R. a. Baur H., Zschr. physiol. Chem., 141, 68, 1924; Bürger M. u. Rückert W., там же, 196, 169, 1931.

[6] Macleod, Sordelli и сотр., Banting и сотр. и др.

[7] Baur H. и Kuhn R., Klin. Wschr., 2248, 1924.

[8] Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924; Dworkin E. a. Finney W. H., Amer. J. Physiol., 80, 75, 1927.

[9] Baneting F. C. и сотр., Amer. J. Physiol., 62, 162, 1922.

[10] Schreschewsky N. A. и сотр., Endokrinol., 5, 204, 1929.

[11] Banting F. G. и Best C. H., Communic. Acad. Med. Toronto, 7, II, 1922; J. Labor. a. clin. Med., 7, 251, 1922.

В лаборатории Беста[2] было установлено, что вместо прикорма сырой поджелудочной железой достаточно давать лецитин (яичный желток), для того чтобы сохранить здоровье апанкреатических собак. Даже умирающие животные возвращаются таким путем к хорошему состоянию. Во время кормления лецитином собаки выделяют гораздо бо́льшие количества сахара. Дача холина[3] также предупреждает ожирение печени.

Если проводить инсулинотерапию собак, получающих одновременно в пищу сырую поджелудочную железу, можно неопределенно долго сохранить здоровье апанкреатических животных[4]. Так например Гедон сообщает о собаке, которая при таких условиях жила после удаления железы пять лет; в конце концов она погибла от недостаточности почек. В ответ на кратковременное прекращение дачи инсулина у нее постоянно через короткое время проявлялась диабетическая кома. Меклод наблюдал двух таких собак в течение 4 лет.

Для того чтобы сохранить жизнь апанкреатических животных, они должны ежедневно получать около $^2/_3$—1 единицы инсулина на 1 кг веса тела[5]. При передозировке отмечаются вышеописанные явления шока.

---

[1] Allan F. N. и сотр., Brit. J. exper. Path., 5, 75, 1924.
[2] Hershey J. M., Amer. J. Physiol., 93, Proc., 657, 1930; он же
и Soskin S., там же, 98, 74, 1931; Best C. H. a. Hershey J. M.,
J. of Physiol., 75, 49, 1932.
[3] Best C. H. и сотр., J. of physiol., 79, 94, 1933.
[4] Bliss S. W., J. metabol. Res., 2, 385, 1932; Hédon E., C. R.
Soc. Biol., Paris, 90, 920, 1924; 93, 89, 1925; 100, 698, 1929; J. Physiol.
et Path. gén., 25, I, 1927; Chaikoff I. L., Macleod J. J. R.
a. Markowitz J., J. of biol. Chem., 63, LXXI, 1925; Imrie C. G.,
J. of Physiol., 67, 264, 1929; Macleod J. J. R., Lancet, 2, 383,
1930.
[5] Bliss, Chaikoff I. L. и сотр. и др.

### д) Анализ места возникновения судорог

У лягушек[1] судороги вызываются в промежуточном, продолговатом или спинном мозгу. Удаление полушарий не влияет на судороги, в то время как они исчезают или не возникают при разрушении спинного мозга. Удаление полушарий у млекопитающих[2] также не прекращает инсулиновых судорог. Не влияет и удаление лабиринта или мозжечка. После перерезки спинного мозга судороги возникают лишь в мышцах, еще связанных с центральной нервной системой. Таким образом место возбуждения судорог несомненно в основном лежит в варолиевом мосту и продолговатом мозгу.

Подвоз солей кальция прекращает инсулиновые судороги[3]. Как и следовало ожидать, инсулиновые судороги подавляются также снотворными и кураре[4]. Судороги зависят от запасов воды в организме. Они отсутствуют у жаждущих собак, а судороги, возникшие у напоенных собак, прекращаются на некоторое время впрыскиванием гипертонического раствора арабината натрия. При этом отсутствует повышение давления ликвора, обычно наблюдающееся во время судорог[5].

### е) Сущность судорожного действия инсулина

Уже при своих первых опытах торонтские исследователи заметили, что судороги как-то связаны с одновременным понижением уровня сахара и что они как правило возникают при определенном понижении сахара крови.

Судороги несомненно не возникают вследствие загрязнения препарата, так как они появляются и вслед за введением кристаллизованного инсулина и под влиянием инсулиновых препаратов, полученных от костистых рыб. Однако чистые препараты вызывают судороги при более низком уровне сахара[6].

В общем судороги начинаются при падении сахара[7] до 0,03—

---

[1] Gabbe E., Arch. f. exper. Path., 105, 208, 1925.

[2] Kleitmann N. u. Magnus R., Pfl. Arch., 205, 148, 1924; Olmsted J. M. D. a. Taylor A. C., Amer. J. Physiol., 77, 69, 1926; см. также Moschini A., по Ber. Physiol., 49, 836, 1929.

[3] Magenta M. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 249, 1924; Laqueur E., Dtsch. med. Wschr., 178, 1925.

[4] Page J. H., J. Labor. a. clin. Med., 9, 194, 1923; Ishigami J., Fol. jap. pharmacol., 6, 403, 1928; Horsters H. u. Brugsch W., Arch. f. exper. Path., 147, 193, 1930; Jackson E. L., J. of Pharmacol., 43, 277, 1931.

[5] Drabkin D. L. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 369, 1925; Amer. J. Physiol., 83, 136, 1926; J. of biol. Chem., 87, III, 1930.

[6] De Jongh S. S. u. Laqueur E., Arch. néerl. Physiol., II, 154, 1926.

[7] Banting и сотр., Macleod, Clough и сотр., Mc Cormick N. A. и сотр., J. of Physiol., 57, 234, 1923; Crevenstuk u. Laqueur Putter E., Klin. Wschr., 2239, 1924; Langecker H. u. Stross W., Biochem. Zschr., 161, 295, 1925; Hàri P., там же, 156, 86, 1925; Depisch F. и сотр., Klin. Wschr. 619, 1924; Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924; Sahuyn M. u. Blatherwick N. R., Amer. J. Physiol., 76, 677, 1926 и др.

0,045%. Нередко впрочем во время судорог наблюдались более низкие и более высокие цифры.

Из этого нельзя делать вывод, что судороги не возникают вследствие падения сахара крови до определенного уровня. С одной стороны, кровь для определения сахара обычно берется из артерий или вены уха или из яремной вены, т. е. исследуется кровь из тех частей центральной нервной системы, в которых возникает импульс к судорогам, а с другой стороны нельзя не отметить, что выражение 0,03% сахара крови совершенно неправильно. Гораздо правильнее говорить: сумма восстанавливающих веществ, реагирующих при анализе с восстанавливаемыми веществами, как например виноградным сахаром, соответствует количеству в 0,03% виноградного сахара. Однако виноградный сахар несомненно не является единственным восстанавливающим веществом крови. По-разному отвечают на вопрос, какому содержанию виноградного сахара соответствуют другие восстанавливающие вещества крови. Сйоллема[1] например полагает, что на виноградный сахар приходится лишь 70% всего восстановления; по Изааку и Зигелюо[2] на виноградный сахар падает 90—93%.

По Загюйну и Блатервику[3] в момент наступления судорог из крови исчезает весь сахар. По их данным и по данным Зомогии[4] на прочие восстанавливаемые вещества приходится количество, примерно соответствующее 0,03% виноградного сахара.

Неизвестно, каким образом недостаток сахара ведет к судорогам. Повидимому они являются следствием прекращения окислительных процессов в клетках центральной нервной системы вследствие отсутствия материала для сжигания[5]. Чисто гипотетическим является предположение об образовании веществ, вызывающих судороги[6] (метилглюоксал по Фишлеру). Никому не удалось обнаружить в крови отравленных животных судорожный яд[7].

Возникновение судорог облегчается при затруднении окисления вследствие недостатка кислорода. Наоборот, подвоз кислорода прекращает уже возникшие судороги[8].

---

[1] Sjollema, по Isaac u. Siegel.

[2] Isaac S. u. Siegel R., Handb. norm. path. Physiol., 5, 469, 1928.

[3] Sahuyn u. Blatherwick, цит. стр. 353, прим. 7

[4] Somogyi S., J. of biol. Chem., 75, 33, 1927; 90, 725, 1931; см. также Fujita A. u. Arvatake D., Biochem. Zschr., 242, 43, 1931.

[5] Macleod J. J. R., Physiologic. Rev., 4, 21, 1924.

[6] Noble E. C. u. Macleod J. J. R., Amer. J. Physiol., 64, 547, 1924; Fischler F., Dtsch. med. Zschr. Wschr., 598, 1927.

[7] Hasama H., Fol. jap. pharmacol., 8, 1, 1928.

[8] Nechkowitch M., C. r. Soc. Biol., Paris, 94, 683, 1926.

Причинная связь гипогликемии и судорог прежде всего подтверждается тем фактом, что подвоз виноградного сахара вызывает прекращение и гипогликемической комы, и судорог. При внутривенном введении виноградного сахара все явления прекращаются уже в течение первой полминуты. После подкожного впрыскивания животное через несколько минут снова нормально.

Однако спасение животного часто не удается, если гипогликемические явления продолжались уже долгое время. Точно так же животные не всегда могут быть спасены после очень больших доз инсулина. После первоначальной поправки они несмотря на новый подвоз сахара в конце концов погибают.

Изучая физиологию обмена веществ, исследовали влияние многих веществ на инсулиновый шок[1]. Из всех исследованных сахаров декстроза вернее и быстрее всего устраняет шок, причем достаточно минимальных количеств (1—2 г на 1 кг). Хорошо действует и гексоза, манноза, в то время как по большинству авторов гексозы фруктоза (левулоза) и галактоза обладают гораздо более слабым действием на шок. Среди производных гексоз глюкозан недействителен, а маннит действует слабо. Недействительной оказалась также натриевая соль дифосфорнокислого эфира фруктозы[2].

Тетраметил и триметилглюкоза не действуют; тетраацетилфруктоза обладает лишь слабым действием.

Среди дисахаридов хорошим или удовлетворительным действием обладает мальтоза, лактоза, сахароза, трегалоза и сукроза (тростниковый сахар). Однако некоторые исследователи считают тот или иной дисахарид недействительным, если его действие значительно уступает действию декстрозы. Среди полисахаридов некоторым противосудорожным действием обладает растворимый крахмал и гликоген[3]. Инсулин не действует. Недействительны также пентозы: арабиноза, ксилоза и рамноза.

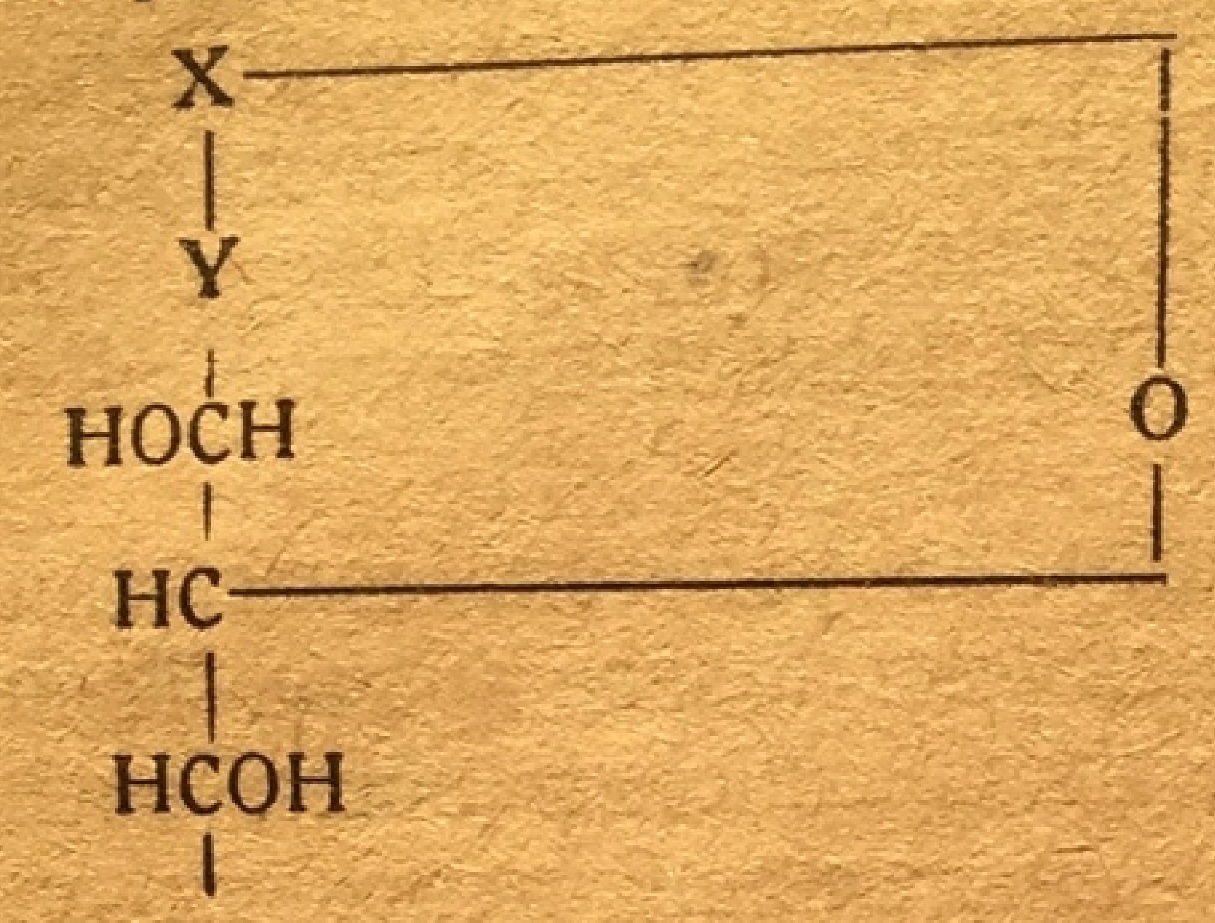
---

[1] Macleod J. J. R., Quart. J. exper. Physiol., 1923, Suppl. I; Noble E. C. u. Macleod J. J. R., Amer. J. Physiol., 64, 547, 1923; Campbell W. R. u. Fletcher A. A., J. amer. med. Assoc., 1641, 1923; Moschini A., Arch. di Biol., 74, 126, 1924; Herring P. T. u. сотр., Biochemic. J., 18, 1023, 1924; Voegtlin C. и сотр., Amer. J. Physiol., 71, 574, 1924—1925; Reeves H. G. u. Hewitt J. A., J. of Physiol., 61, XXXV, 1926; Campbell W. R. u. Hepburn J., J. of biol. Chem., 68, 575, 1926; Cassidy G. J. и сотр., Amer. J. Physiol., 77, 211, 1926; Levene P. A. u. Blanco J. G., J. of biol. Chem., 18, 1023, 1928; Loeb R. F. и сотр., An. internat. Med., 48, 70, 1931; Moschini A., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 270, 1931; Roe J. H. u. Schwartzman A. S., J. of biol. Chem., 96, 717, 1932.

[2] Forrai E., Biochem. Zschr., 189, 150, 1927.

[3] De Jongh S. E. u. Laqueur E., Biochem. Zschr., 163, 403, 1925.

По Геррингу и его сотрудникам хорошим действием обладают сахары следующей структуры:



**X** и **Y** обозначают восстанавливаемые группы.

Как известно, при удалении печени у теплокровных у них в течение нескольких часов содержание сахара в крови падает и наступает состояние гипогликемического шока, которое может быть временно устранено подвозом декстрозы. Было проведено много исследований для выяснения, какие углеводы обладают противошоковым действием, в результате которых выяснилось[1], что лишь некоторые из них, которые благоприятно влияют на инсулиновый шок, могут помочь и животным с удаленной печенью. Сюда относятся галактоза, манноза, мальтоза и гликоген, в то время как левулоза, сахароза и лактоза, которые действуют при инсулиновом шоке, оказываются бессильными при удалении печени. Повидимому они так изменяются в печени, что приобретают способность устранять инсулиновый шок. В отношении левулозы было доказано, что превращение ее в декстрозу происходит и при удаленной печени, но не при полной эвисцерации[2].

Дигидроксиацетон прекрасно устраняет инсулиновые судороги. Надо думать, что он в печени превращается в декстрозу. То же относится к глицерину. Глицериновый альдегид недействителен. Аланин мало активен. И в отношении этого вещества следует предположить возможность превращения его в сахар в печени. Глицин и глютаминовая кислота оказались неактивными.

О действии адреналина и экстрактов из задней доли на гипогликемические инсулиновые симптомы см. ниже. стр. 419 и 432. Соответственно своей слабой способности к мобилизации сахара эфедрин обладает лишь незначительным антагонистическим действием[3].

## XII. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПОСЛЕ ИНСУЛИНА

### А. САХАР КРОВИ И ТКАНЕЙ

О сахаре крови холоднокровных позвоночных и птиц после подвоза инсулина см. выше.

Через несколько минут после внутривенного и несколько позже после иного парентерального введения инсулина у кроликов[1] начинает понижаться уровень сахара крови. Кривая падения содержания сахара крови в общем не зависит от количества инсулина. Максимум понижения обычно достигает через 1—2 часа, а иногда несколько позже. Если это понижение не было настолько резким, что наступили судороги, количество сахара начинает снова нарастать, причем скорость нарастания подвержена значительным индивидуальным колебаниям. При даче средних доз инсулина первоначальное содержание сахара восстанавливается примерно через 4—7 часов.

---

[1] Mann F. C. u. Magath Th. B., Erg. Physiol., 23, 212, 1924.

[2] Bollman J. L. u. Mann F. C., Amer. J. Physiol., 96, 683, 1931.

[3] Leyko E. a. Mehes G., J. of Physiol., 68, 247, 1929; Rojo D. J., Rev. Fac. Ciencias quim., 7, I, 1930; Brems A. a. Cai Holten, Acta med. scand., Stockh., 74, 495, 1931.

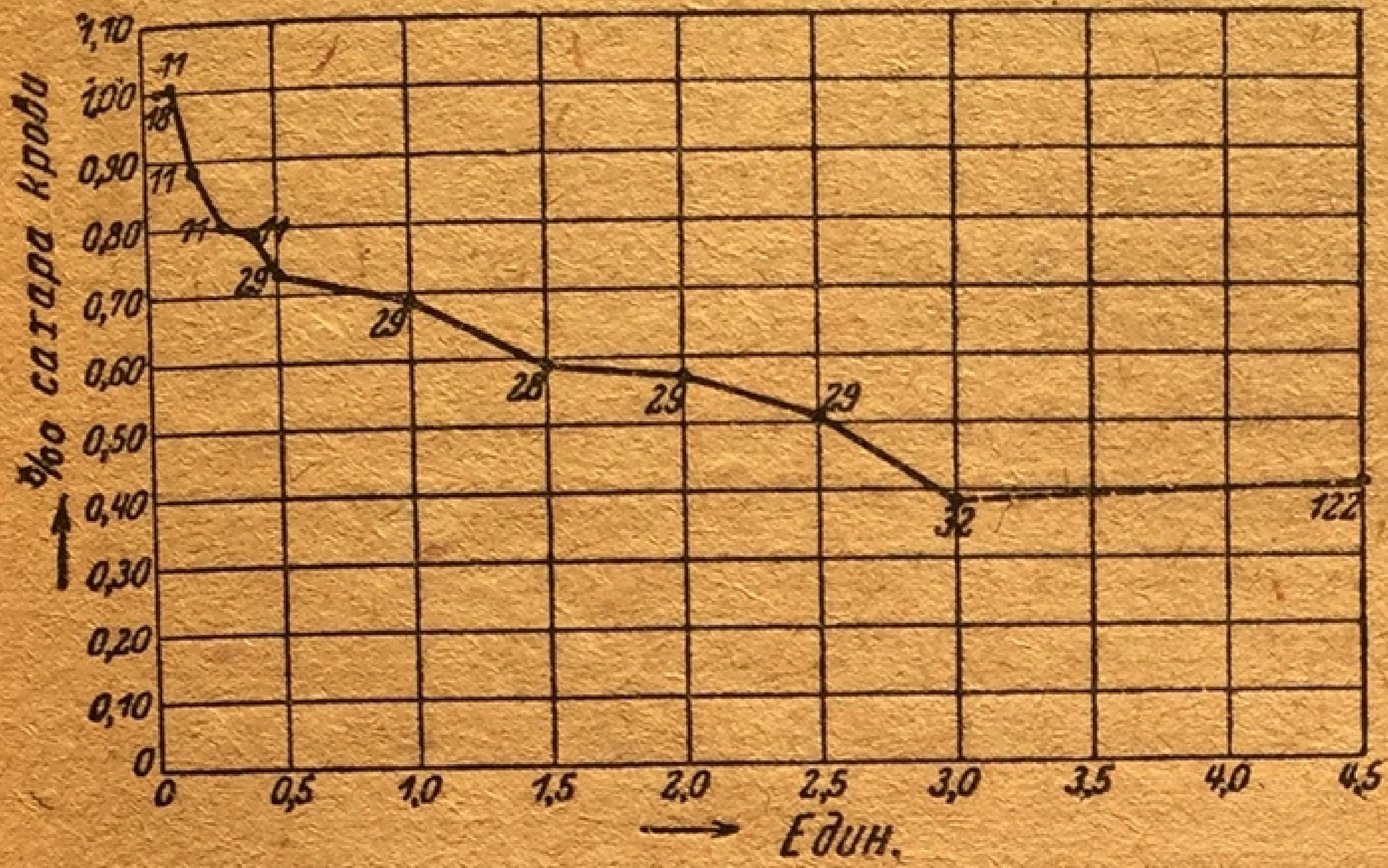


Рис. 54. Кролик. Влияние инсулина на уровень сахара крови. Связь между дозой и интенсивностью действия (цифры на кривой обозначают число опытов, в результате которых получены средние данные, нанесенные на кривую. Единица = $1/3$ дозы, которая у 75% кроликов весом в 2 кг снижала уровень сахара крови до 45 мг%). (Лакер и Ионг).

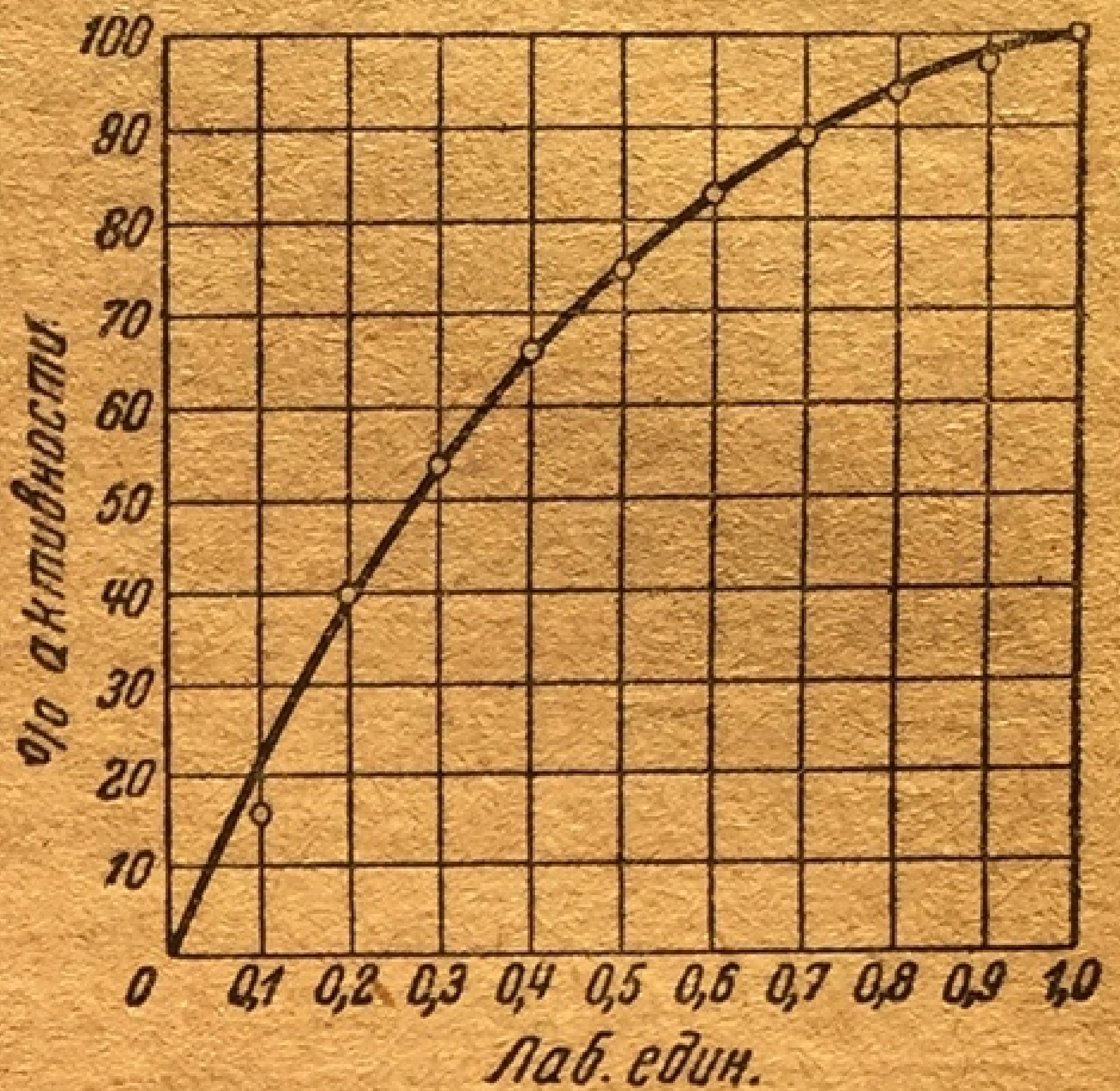


Рис. 55. Кролик. Снижение уровня сахара крови. Связь между дозой инсулина и действием (100% действия = снижению уровня сахара крови с исходной величины до 45 мг%. Лаб. ед.—лабораторная единица/животное (по Фрейденбергу и Диршерлю).

Отношение введенных количеств инсулина к степени понижения уровня сахара было повторно исследовано (рис. 54 и 55). По Лакеру и де Ионгу[2] по мере повышения количества инсулина понижение уровня сахара крови сначала быстро нарастает, а затем замедляется. Схожие данные получили также Маркс[3], Фрейденберг и Диршерль[4], цифры которых представляют средние результаты из многочисленных опытов.

---

[1] Banting M. G. u. Best C. H., J. Labor. clin. Invest., 7, 251, 1922; McCormick N. A., Macleod J. J. R. и сотр., J. of Physiol., 57, 234, 1923 и др.

[2] Laqueur E. u. Jongh S. E. de, Biochem. Zschr., 163, 344, 1925; см. с др. стор. также Jongh S. E., Biochemic. J., 18, 833, 1924.

[3] Marks H. P., Publz. League Nat. C. H., 398, 57, 1926; см. также Clark A. J., The Mode of Action of Drugs on Cells, 211, London, 1933.

[4] Freudenberg K. u. Dirscherl W., Zschr. physiol. Chem., 175, I. 1928; 180, 212, 1929.

У собак и кошек[1] наблюдаются такие же значительные индивидуальные различия в реакции сахара крови на инсулин, как у кроликов. Абсолютная чувствительность повидимому ниже, чем у кроликов. Для того чтобы понизить уровень сахара на 50%, Бертрам[2] вводил собакам 5,7 единицы на 1 кг, кроликам же 0,8 единицы на 1 кг. Падение сахара идет не так круто, как у кроликов, и минимум устанавливается лишь через 4—5 часов, часто после временного подъема.

Одновременно с понижением в крови сахар понижается и в спинномозговой жидкости[3] и в лимфе грудного протока[4].

Понижается также содержание сахара в печени[5], в сердечной мышце[6], в мозгу[7] и в скелетной мускулатуре[8]; в последней падение меньшее, чем в крови[9]. По Молитору и Полляку содержание сахара в печени понижается меньше, чем в печеночной крови. Они например нашли, что после инсулина у собаки содержание сахара в печеночной крови понижается с 109 на 61 и 35 мг%. Сахар же печени падает с 72 до 62 и 46 мг%.

При определении всего сахара в организме животного, отравленного инсулином, также намечали значительное понижение[10]. Мек Грас под руководством Лессара нашел например у 12 голодающих мышей в среднем 54 мг глюкозы на 100 г веса животного; у 12 же мышей, получивших за полчаса до того 0,09 единицы инсулина внутрибрюшинно, в среднем лишь 26 мг на 100 г.

---

[1] См. у Macleod J. J. R., Kohlehydratstoffwechsel u. Insulin, 276, Berlin, 1926; Képinov L. u. Ledebt S., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 16, 1925.

[2] Bertram по Bornstein A. u. Völker H., Biochem. Zschr., 209, 163, 1929.

[3] Kasahara M. a. Uetani E., J. of biol. Chem., 59, 433, 1924; Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, III, 111, 1932.

[4] Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 31, 1929.

[5] Cori C. F. и сотр., J. of Pharmacol., 21, 377, 1923. Takahashi K., Biochem. Zschr., 154, 444, 1924; Cori C. F. a. Goltz H. L., Amer. J. Physiol., 72, 256, 1925; Eadie G. T. и сотр., там же, 72, 614, 1925; Molitor H. u. Pollak L., Arch. f. exper. Path., 162, 488, 1931.

[6] Cruickshank E. W. H. u. Prosad Sh., по Ber. Physiol., 49, 505, 1929.

[7] Takahashi, Holmes B. E. u. Holmes E. G., Biochemic. J., 19, 492, 1925.

[8] Takahashi. Eadie и сотр., Hetényi G., Zschr. exper. Med., 45, 439, 1925; Müller E., Biochem. Zschr., 175, 491, 1926; Best C. H. и сотр., Proc. roy. Soc., Lond., 100, 55, 1926; Staub u. Fröhlich по Staub H., Insulin, 2 Aufl., Berlin, 1925; Handovsky H., Arch. f. exper. Path., 134, 324, 1928; Sanchez Cuenza, по Lesser E. J., Arch. f. exper. Path., 128, Verh. Ber., 28, 1928; Siegel, R. klin. Wschr., 1655, 1929.

[9] Cuenza B. S., Biochem. Zschr., 190, I, 1927.

[10] Cori C. F. a. Cori G. T., J. of biol. Chem., 76, 755, 1927; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 66, 1927; 26, 432, 1929; Biochem. Zschr., 206, 29, 1929; Bissinger E., Lesser E. J. u. Zipf K., Klin. Wschr., 2233, 1923; Lesser E. J. u. Ammon R., Biochem. Zschr., 202, 294, 1928; Bissinger, E. u. Lesser E. J., там же, 168, 398, 1926; Lesser E. J., Arch. f. exper. Path., 128, Verh. Ber., 28, 1928; McGrath. по Lesser.

Некоторые исследователи сообщают, что после впрыскивания инсулина вначале отмечается повышение содержания сахара в крови, размер которого зависит от количества гликогена в печени[1]. Если впрыскивание таких препаратов инсулина производить часто друг за другом, можно настолько повысить уровень сахара в крови, что наступает гликозурия. Однако новейшие исследования показали, что кристаллизированный инсулин не вызывает первоначального повышения уровня сахара крови и обладает лишь сахаропонижающим действием[2]. Повидимому при этих опытах применялись препараты инсулина, содержавшие какие-то неизвестные вещества, мобилизовавшие сахар.

Для того чтобы понизить сахар крови у диабетических собак[3] при помощи инсулина, достаточно меньшее количество, чем для того же процентуального понижения, чем у нормальных животных. По Кепинову и Ледебту для того чтобы например понизить у нормальной собаки сахар крови на 40%, необходимо 0,5—0,7 единицы на 1 кг; у диабетической же—лишь 0,066 единицы. По Холму внутривенное медленное вливание $^{1}/_{40}$ единицы на 1 кг в час не влияет на уровень сахара в крови нормальной собаки, в то время как у диабетической собаки сахар крови этим путем может быть снижен и сохранен на нормальном уровне.

Почти при всех исследованных формах экспериментальной гипергликемии[4] инсулин понижает сахар крови, и часто устраняет гликозурию; это относится к гипергликемии при сахарном уколе, при удушье, при отравлении окисью углерода, при наркозе, а также при гипергликемии от адреналина, морфия[5] и кураре[6]. Повидимому трудно воздействовать на гипергликемию от пирамидона[7]. Инсулин не действует на гипергликемию после подкожного впрыскивания кролику моноиодуксусной кислоты[8]; эта гипергликемия повидимому связана с задержкой гликолиза. У животных с флоридзиновым диабетом[1], уровень сахара крови которых, как известно, не повышен, также вызывается гипогликемия и уменьшается гликозурия.

---

[1] Wichels P. u. Lauber H., Klin. Wschr., 2146, 1929; Jonesco D. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 102, 167, 1929; Bürger M. a. Kramer H., A. exper. Med., 65, 487, 1929; Geiling E. M. K. u. Lawder A. M. de, J. of Pharmacol., 39, 369, 1930 и др.

[2] Geiling u. de Lawderl, Dirscher W., Zschr. physiol. Chem., 202, 116, 1931; Wichels P. u. Lauber H., Dtsch. Arch. klin. Med., 172, 613, 1932; Nielsen N. A., Skand. Arch. Physiol., Berl. u. Lpz., 65, 305, 1933.

[3] Banting F. G. a. Best C. H., J. Labor. a. clin. Med., 7, 251, 1922; 8, 464, 1922; Képinov L. et Ledebt S., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 16, 1925; Holm K., Klin. Wschr., 1540, 1926; Arch. f. exper. Path., 121, 368, 1927; Houssay B. A. и сотр., Rev. Soc. argent. Biol., 5, 15, 1929; C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 241, 1929 и др.

[4] Banting F. G. и сотр., Amer. J. Physiol., 62, 559, 1922; см. также Mader, Klin. Wschr., 676, 1932.

[5] Stewart G. N. u. Rogoff J. M., Amer. J. Physiol., 65, 331, 1923. Eschweiler H., Arch. f. exper. Path., 161, 21, 1931; Högler F., Zschr. exper. Med., 84, 62. 1932.

[6] Partos A., Pfl. Arch., 223, 40, 1929; см. против Roncato A., Boll. Soc. Biol. sper., 5, 254, 1930.

[7] Högler F. u. Zell F., Zschr. exper. Med., 86, 160, 1933.

[8] Irving J. T., J. of Physiol., 75, 4, 1932.

Алиментарная гипергликемия[2] уменьшается при подвозе инсулина. Выносливость к декстрозе повышается, что особенно выражено у диабетических собак[3].

Менее резко инсулин повышает выносливость к левулозе[4], маннозе, галактозе, сахарозе, лактозе и диоксиацетону[5].

Под понятием глюкозный эквивалент инсулина понимают то количество виноградного сахара, которое исчезает при парентеральном введении инсулина; эквивалент рассчитывают на 1 единицу инсулина.

Аллен[6] определял эквивалент у диабетической собаки, устанавливая уменьшение выделенного сахара. При этом он нашел, что глюкозный эквивалент уменьшается по мере увеличения дозы инсулина. Он получил следующие цифры у собак с панкреатическим диабетом:

| Было впрыснуто | Эквивалент на единицу равнялся |
|---|---|
| 8 единиц | 4,5 г сахара |
| 12 » | 3,7 » » |
| 16 » | 3 » » |
| 20 » | 2,5 » » |
| 24 » | 2,2 » » |
| 32 » | 1,7 » » |
| 36 » | 1,5 » » |

Холм[7] вводил диабетической собаке путем медленного внутривенного вливания определенное количество декстрозы и определял то количество инсулина, которое должно быть влито единовременно для того, чтобы сохранить сахар крови на постоянном уровне. При этих опытах было достаточно 1 единицы инсулина, для того чтобы парализовать влияние приблизительно 8 г декстрозы на уровень сахара крови.

---

[1] Ringer M., J. of biol. Chem., 58, 483, 1923—1924; Cori C. F., J. of Pharmacol., 23, 99, 1924; Simmich H., Zschr. exper. Med., 48, 119, 1926; Mörius W., Pfl. Arch., 224, 511, 1930; Hawley E. C., Amer. J. Physiol., 101, 185, 1932.

[2] Eadie G. S. a. Macleod J. J. R., Amer. J. Physiol., 64, 285, 1923 и др.

[3] Soskin S. a. Campbell W. R., Amer. J. Physiol., 90, 524, 1929.

[4] Wierzuchowski M., J. of biol. Chem., 68, 631, 1926; Cori C. F. u. G. T., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 432, 1929; J. of biol. Chem., 73, 555, 1927; Basch F. u. Pollak L., Arch. f. exper. Path., 125, 89, 1927.

[5] Cori u. Cori, Basch u. Pollak.

[6] Allan F. N., J. of biol. Chem., 58, XXVIII, 1924; Amer. J. Physiol., 67, 275, 1924; 71, 472, 1924—1925; Macleod J. J. R., Lancet, 2, 383, 1930.

[7] Holm K., Arch. f. exper. Path., 121, 368, 1927.

Гораздо меньшие цифры получили Кепинов и Ледебт[1]; по их данным глюкозный эквивалент 1 единицы равен только 0,9 г. Буккерт и его сотрудники[2], которые исследовали влияние впрыскивания инсулина на уровень сахара крови, искусственно повышенный у нормальных кроликов длительными вливаниями сахара, также указывают, что при больших дозах инсулина сахарный эквивалент меньше, чем при малых. После 1,7 единицы эквивалент на 1 единицу равнялся 0,84 г, после 6,8 единицы—0,5 г, а после 27,2 единицы только 0,12 г. Таким образом действие инсулина при больших дозах менее экономично, чем при малых. Как и следовало ожидать, пищевой режим[3] имеет большое влияние на эквивалент.

У животных с флоридзиновым диабетом Гейблер[4] установил эквивалент в 0,28—0,48 г на 1 клиническую единицу ($^1/_3$ нормальной единицы). Однако животные, отравленные флоридзином, повидимому не подходят для определения глюкозного эквивалента, так как они реагируют совершенно поразному[5].

Многочисленные работы посвящены вопросу о влиянии питания на сахаропонижающее действие инсулина. Данные отдельных авторов частично противоречивы. Должно быть в части опытов применялось недостаточное количество животных, и поэтому индивидуальные колебания недостаточно выключались.

Выключение углеводов и других пищевых веществ[6] вызывает повышение чувствительности к инсулину лишь при кратковременном (1 день) проведении. При длительном голодании чувствительность снова падает. Кратковременное голодание повидимому повышает чувствительность вследствие обеднения организма животных гликогеном. Неизвестно, почему длительное голодание повышает сопротивляемость. Имеются указания, что замена части углеводов пищи жиром или белком вызывает повышение сопротивляемости[7].

---

[1] Képinov L. et Ledebt S., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 16, 1925.

[2] Bouckaert J. P. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 91, 100, 1924; 101, 511, 1929; Arch. internat. Physiol., 31, 180, 1929; см. также Howitt F. O., Nature, 127, 743, 1931.

[3] Allan, Newburgh L. H. u. Waller D. S., J. clin. Invest., 11, 995, 1932.

[4] Gaebler O. H., J. of biol. Chem., 63, II, 1925.

[5] Simmich H., Zschr. exper. Med., 48, 119, 1926.

[6] Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 590, 1924; Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 205, 547, 1924; Bainbridge H. W., J. of Physiol., 60, 293, 1925; Tiitso M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 23, 40, 1925; Sahuyn M. a. Blatherwick N. R., J. of biol. Chem., 77, 459, 1928; Macleod J. J. R., Erg. Physiol., 30, 444, 1930; Hynd A. u. Rotter D. L., Biochemic. J., 25, 1893, 1931 и др.

[7] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 203, 439, 1924; Cigon A., Zschr., klin. Med., 101, 17, 1924; Greven-

Понижение запаса углеводов под влиянием адреналина или флоридзина также повышает чувствительность[1]; у животных, отравленных таким образом, особенно медленно протекает возврат к первоначальному уровню сахара крови. С другой стороны, животные, бедные гликогеном, во время инсулиновой гипогликемии страдают гораздо более слабыми судорогами.

В течение суток чувствительность колеблется особенно заметно у мышей, которые вечером лучше сопротивляются инсулину, чем днем, это должно быть зависит от циклических изменений содержания гликогена, прежде всего в печени[2].

При кислой пище (овес) животные менее чувствительны к инсулину, чем при более щелочной (зеленый корм[3]). Подвоз щелочей также повышает чувствительность. Кролики, получавшие долгое время холестерин, сильнее реагируют на инсулин[4].

Выключение из диеты воды способствует сахаропонижающему действию, обильный же подвоз воды ослабляет его[5].

При резком понижении температуры тела (до 25°) путем охлаждения животных во время наркоза инсулин действует почти нормально на сахар крови[6].

Мышечная работа[7] повышает чувствительность к инсулину. При инфекционных болезнях[8] чувствительность к инсулину закономерно не изменяется. У кроликов, инфицированных дифтерийными палочками, действие на сахар крови было ослаблено.

Морские свинки, больные скорбутом, сверхчувствительны к инсулину[9].

Ваготомия[10] повидимому повышает чувствительность.

---

stuk A. и сотр., Biochem. Zschr., 163, 357, 1925; Gabbe E., Klin.
Wschr., 1606, 1924; Palladin A. u. Utewski A., Biochem.
Zschr., 199, 377, 1928; Paschkis K., Klin. Wschr., 1293, 1929.

[1] McCormick N. A. и сотр., J. of Physiol., 57, 234, 1923.

[2] Argen G. и сотр., Biochemic. J., 25, 777, 1931; см. также Fors-
gren E., Acta med. scand., Stockh., 70, 139, 1929; он же, Klin. Wschr.,
1429, 1932.

[3] Page I. H., Amer. J. Physiol., 66, I, 1923; Blatherwick
N. R. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 155, 1924; Abderhalden E.
u. Wertheimer E., Pfl. Arch., 205, 559, 1924; 206, 451, 1924; Meyer
P. F., Klin. Wschr., 510, 1929; Hynd u. Rotter.

[4] Arndt H. J., Arch. f. exper. Path., 119, 254, 1927.

[5] Andrews E., Arch. int. Med., 38, 136, 1926

[6] Cassidy G. J. и сотр., Amer. J. Physiol., 73, 413, 1924.

[7] Gerb A. u. Hofmann A., Klin. Wschr., 59, 1922, Law-
rence R. D., Lancet 24, X, 1925; Bürger M. u. Kramer H.,
Zschr. exper. Med., 61, 449, 1928; Klin. Wschr., 745, 1928; Sendrail M.
et Blancardi C., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 1190, 1932.

[8] Corkill B., J. of Physiol., 75, 38, 1932; Fisher L. C.
u. Reimann H. A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 746, 1933.

[9] Borghi B. по Ber. Physiol., 50, 756, 1929.

[10] Dresel K. u. Omonsky F., Zschr. exper. Med., 55, 371, 1927.

Выключение рефлексов sinus carotis не влияет[1] на действие инсулина. Дача атропина до впрыскивания инсулина ослабляет понижение уровня сахара[2]. Болдырев и Стюарт подтверждают это и в отношении кристаллизированного инсулина.

Наркоз ослабляет действие инсулина на сахар крови[3].

Калий и кальций тормозят действие инсулина[4]. Данные о влиянии фосфатов расходятся[5].

## Б. КАКИЕ ЧАСТИ ОРГАНИЗМА ИГРАЮТ РОЛЬ ПРИ ИСЧЕЗНОВЕНИИ САХАРА ПОСЛЕ ПОДВОЗА ИНСУЛИНА

Со времени опытов Бока и Гоффмана[6] (проведенных 50 лет назад), многократно подтвержденных последующими исследователями[7], известно, что выключение печени у млекопитающих и птиц вызывает быстрое падение уровня сахара крови. Ман и Магат[8] повторили в новейшее время эти опыты улучшенными методами и показали, что после выключения печени у собак почти немедленно после операции уменьшается количество сахара крови (рис. 53). Через несколько часов достигается уровень 0,06—0,04% и проявляются гипогликемические симптомы (мышечная слабость, судороги), которые временно исчезают после впрыскивания виноградного сахара.

Таким образом содержание сахара в крови может быть сохранено только при условии, что по мере потребления сахара он непрерывно восполняется из печени.

Можно было бы предположить, что инсулин вызывает понижение уровня сахара крови, исключительно воздействуя на печень и затормаживая поступление сахара из последней. Однако эта гипотеза должна быть отвергнута, так как против нее говорят многочисленные наблюдения над животными, которым инсулин вводился после выключения печени или полной эвентерации, а также данные опытов на изолированных органах.

---

[1] Casas J. u. Hinsberg K., Klin. Wschr., 641, 1932.

[2] Magenta M. A. et Blasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 89, 1125, 1923; Mauriac P. et Aubertin E., там же, 91, 38, 1924; Chahovitch X., там же, 100. 1215, 1929; Boldyreff E. B. a. Stewart J. F., J. of Pharmacol., 46, 407, 1932.

[3] Hepburn J. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 555, 1924 (эфир); Weiss R. u. Reiss M., Zschr. exper. Med., 38, 496, 1923 (уретан); Arnovlyévitch M. u. Schmidt F., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 788, 1924 (хлоралоза).

[4] Magenta M. A. u. Blasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 249, 1924.

[5] Magenta e. Biasotti, Alchieri A., Arch. di Fisiol., 23, 549, 1925.

[6] Bock G. u. Hoffmann F. A., Experimentelle Studien über Diabetes, Berlin, 1874.

[7] Minkowski O., Arch. f. exper. Path., 21, 41, 1886; Seegen J., Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin, 1880; Schenck F., Pflügers Arch., 57, 553, 1894; Pavy F. W. a. Siau R. L., J. of Physiol. 29,375, 1903, Дальн. литер. см. стр. 314.

[8] Mann F. C. u. Magath T. B., Arch. int. Med., 30, 73, 171, 1922, 31, 797, 1923; Erg. Physiol., 23, 212, 1924; Yater W. M. и сотр., Arch. int. Med., 51, 800, 1933, Mann F. C. a. Bollman J. L., Amer. J. Physiol., 103, 45, 1933.

При впрыскивании инсулина животным, лишенным печени[1] (рис. 56) или всех внутренностей[2], уровень сахара понижается гораздо быстрее, чем без инсулина. То, что инсулин сохраняет у таких животных способность вызывать гипогликемию, выявляется особенно ясно при прекращении или замедлении падения уровня сахара крови длительным вливанием сахара.

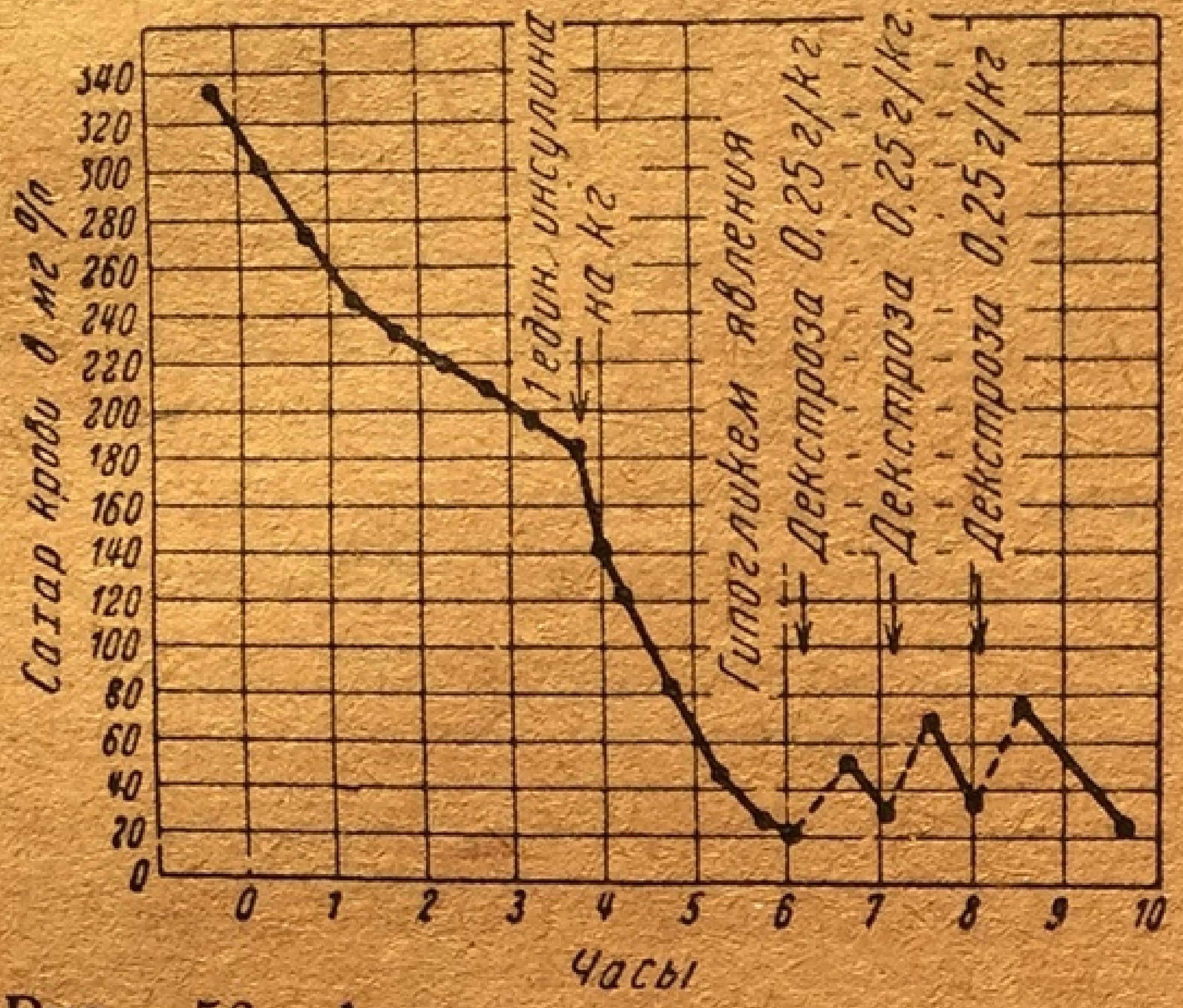


Рис. 56. Апанкреатическая собака 12 кг весом. О на абсциссе—момент экстирпации печени. Влияние инсулина на падение уровня сахара крови после гепатотомии (Манн и Больман).

При искусственном кровообращении в изолированных конечностях[3] уровень сахара крови гораздо быстрее понижается после добавления к крови инсулина.

При измерении потребления сахара в беспеченочных препаратах до и после инсулина отчасти была обнаружена большая разница (рис. 57). Бест и Дель наблюдали на трех препаратах кошек в последние часы до добавки инсулина исчезновение 376, 324 и 326 мг, а в первые часы после добавления—643, 620 и 530 мг сахара.

Дальнейшее указание на воздействие инсулина на невисцеральные органы дают результаты опытов,[4] при которых опреной эвентерации, а также данные опытов на изолированных органах.

---

[1] Mann F. C. a. Magath T. B., Amer. J. Physiol., 65, 403, 1927; Erg. Physiol., 23, 212, 1924; Markowitz J. и сотр., там же, 87, 566, 1929; Mann u. Bollman.

[2] Frank E. и сотр., Klin. Wschr., 1924, 581, 1404; Burn J. H. u. Dale H. H., J. of Physiol., 59, 164, 1924—1925; Best C. H. и сотр.; Proc. roy. Soc. Lond., B. 99, 375, 1926; 100, 32, 55, 1926; Bornstein A. u. Völker H., Biochem. Zschr., 209, 103, 1929; Best C. H. и сотр., Trans. roy. Soc. Canada, 25, 93, 1931.

[3] Raper H. S. u. Smith E. C., J. of Physiol., 62, 17, 1926; Satoh N., Tohoku J. exper. Med., 13, 303, 1929.

[4] Cori C. F. и сотр., J. of Pharmacol, 22, 355, 1923; Amer. J. Physiol., 71, 688, 1924—1925; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 72, 1925; J. of biol. Chem, 84, 683, 1929, Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path; 110, 225, 1925; Klin. Wschr. 1924, 581, 1404; Hepburn J. и сотр., Amer. J. Physiol,, 69, 555, 1924; Bornstein A. и сотр., Zschr. exper. Med., 43, 391, 1924; McCormick N. A., Amer. J. Physiol., 69, 355, 1924; Rosenow G., Klin. Wschr., 1928, 750; Kimura K. u. H. Takahashi, Tohoku J. exper. Med., 10, 215, 1928; Kurokawa T., там же, 76; Satoh H., там же, 13, 31, 303, 1929; Depisch F. u. Hasenöhrl R,, Klin. Wschr., 1929, 1983; Rathery F. и сотр., Ann. de Physiol., 5, 541, 1929; Schmidt A. A., Arch. f. exper. Path., 153, 79, 1930.

При впрыскивании инсулина животным, лишенным печени[1] (рис. 56) или всех внутренностей[2], уровень сахара понижается гораздо быстрее, чем без инсулина. То, что инсулин сохраняет у таких животных способность вызывать гипогликемию, выявляется особенно ясно при прекращении или замедлении падения уровня сахара крови длительным вливанием сахара.

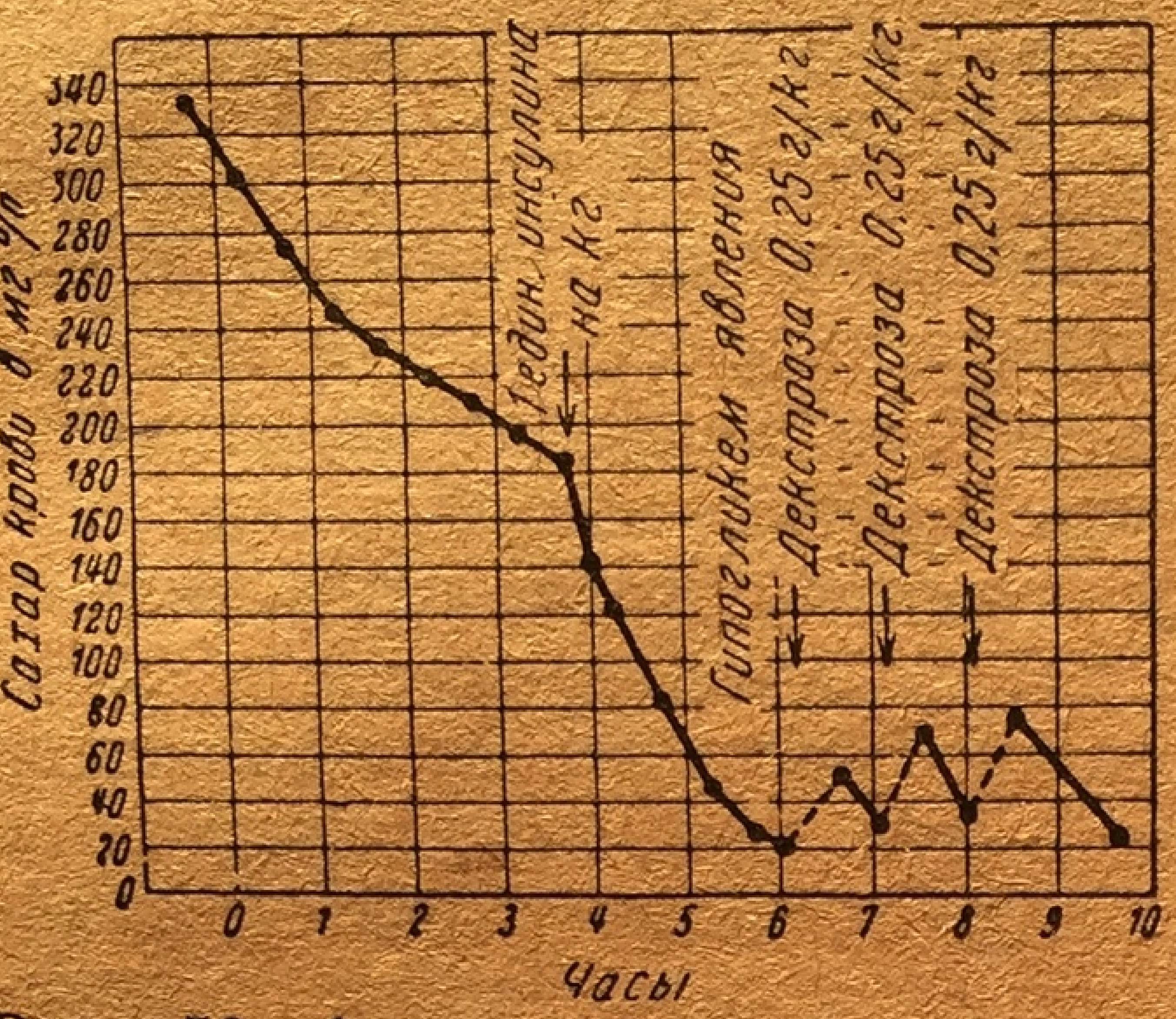


Рис. 56. Апанкреатическая собака 12 кг весом. О на абсциссе—момент экстирпации печени. Влияние инсулина на падение уровня сахара крови после гепатотомии (Манн и Больман).

При искусственном кровообращении в изолированных конечностях[3] уровень сахара крови гораздо быстрее понижается после добавления к крови инсулина.

При измерении потребления сахара в беспеченочных препаратах до и после инсулина отчасти была обнаружена большая разница (рис. 57). Бест и Дель наблюдали на трех препаратах кошек в последние часы до добавки инсулина исчезновение 376, 324 и 326 мг, а в первые часы после добавления—643, 620 и 530 мг сахара.

Дальнейшее указание на воздействие инсулина на невисцеральные органы дают результаты опытов,[4] при которых определялась разница между содержанием сахара в артериальной и венозной крови сосудов конечностей. У нормальных животных эта разница обычно равна нескольким миллиграммам на 100 см³ в пользу артериальной крови. После впрыскивания инсулина она обычно не увеличивается. По Франку и его сотрудникам увеличение разницы становится более явным, если впрыснуть инсулин непосредственно в соответствующую бедреную артерию и особенно при постановке опыта на диабетических собаках. У таких животных названные авторы нашли например

---

[1] Mann F. C. a. Magath T. B., Amer. J. Physiol., 65, 403, 1927; Erg. Physiol., 23, 212, 1924; Markowitz J. и сотр., там же, 87, 566, 1929; Mann u. Bollman.

[2] Frank E. и сотр., Klin. Wschr., 1924, 581, 1404; Burn J. H. u. Dale H. H., J. of Physiol., 59, 164, 1924—1925; Best C. H. и сотр.; Proc. roy. Soc. Lond., B. 99, 375, 1926; 100, 32, 55, 1926; Bornstein A. u. Völker H., Biochem. Zschr., 209, 103, 1929; Best C. H. и сотр., Trans. roy. Soc. Canada, 25, 93, 1931.

[3] Raper H. S. u. Smith E. C., J. of Physiol., 62, 17, 1926; Satoh N., Tohoku J. exper. Med., 13, 303, 1929.

[4] Cori C. F. и сотр., J. of Pharmacol, 22, 355, 1923; Amer. J. Physiol., 71, 688, 1924—1925; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 72, 1925; J. of biol. Chem, 84, 683, 1929, Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path; 110, 225, 1925; Klin. Wschr. 1924, 581, 1404; Hepburn J. и сотр., Amer. J. Physiol,, 69, 555, 1924; Bornstein A. и сотр., Zschr. exper. Med., 43, 391, 1924; McCormick N. A., Amer. J. Physiol., 69, 355, 1924; Rosenow G., Klin. Wschr., 1928, 750; Kimura K. u. H. Takahashi, Tohoku J. exper. Med., 10, 215, 1928; Kurokawa T., там же, 76; Satoh H., там же, 13, 31, 303, 1929; Depisch F. u. Hasenöhrl R,, Klin. Wschr., 1929, 1983; Rathery F. и сотр., Ann. de Physiol., 5, 541, 1929; Schmidt A. A., Arch. f. exper. Path., 153, 79, 1930.

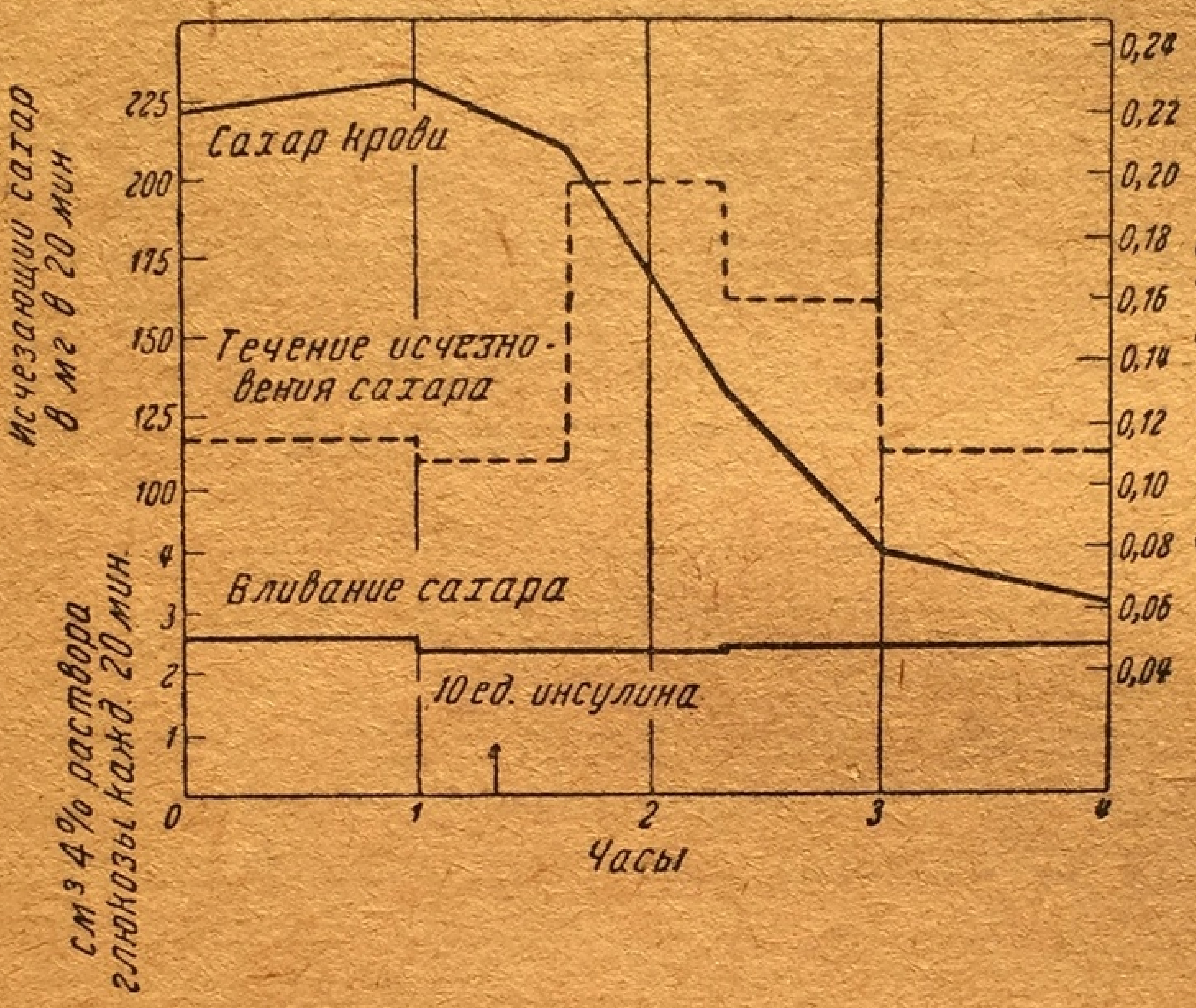


Рис. 57. Задние конечности кошки. Влияние инсулина на исчезновение сахара. Вес изолированных тканей 782 г. Питающая жидкость=260 см³ дефибринированной крови. (В последний час до инсулина исчезло 324 мг сахара; в первый час после инсулина—620 мг) (Бест, Дейль, Гет и Маркс).

до впрыскивания инсулина при уровне сахара в 0,400% разницу в 2 мг% в пользу артериальной крови, после же внутриартериального введения инсулина разница теперь уже в пользу венозной крови равнялась 3 мг через 18 минут, 21 мг через 35 минут, 10 мг через 55 минут, 42 мг через 78 минут, 19 мг через 110 минут и т. д. Эти опыты были бы еще доказательнее, если бы при них непрерывно измерялась скорость протекания крови через сосуды; к сожалению этого не производилось.

Наконец непосредственное действие инсулина на мышцы подтверждается также результатами опытов Бюргера и Крамера[1], которые временно сжимали артерии передних и задних конечностей и при этом устанавливали заметное уменьшение сахаропонижающего действия инсулина.

---

[1] Bürger M. u. Kramer H., Zschr. exper. Med., 61, 449, 1928, см. также Usuelli F. по Ber. Physiol., 47, 668, 1929.

делялась разница между содержанием сахара в артериальной и венозной крови сосудов конечностей. У нормальных животных эта разница обычно равна нескольким миллиграммам на 100 см³ в пользу артериальной крови. После впрыскивания инсулина она обычно не увеличивается. По Франку и его сотрудникам увеличение разницы становится более явным, если впрыснуть инсулин непосредственно в соответствующую бедреную артерию и особенно при постановке опыта на диабетических собаках. У таких животных названные авторы нашли например

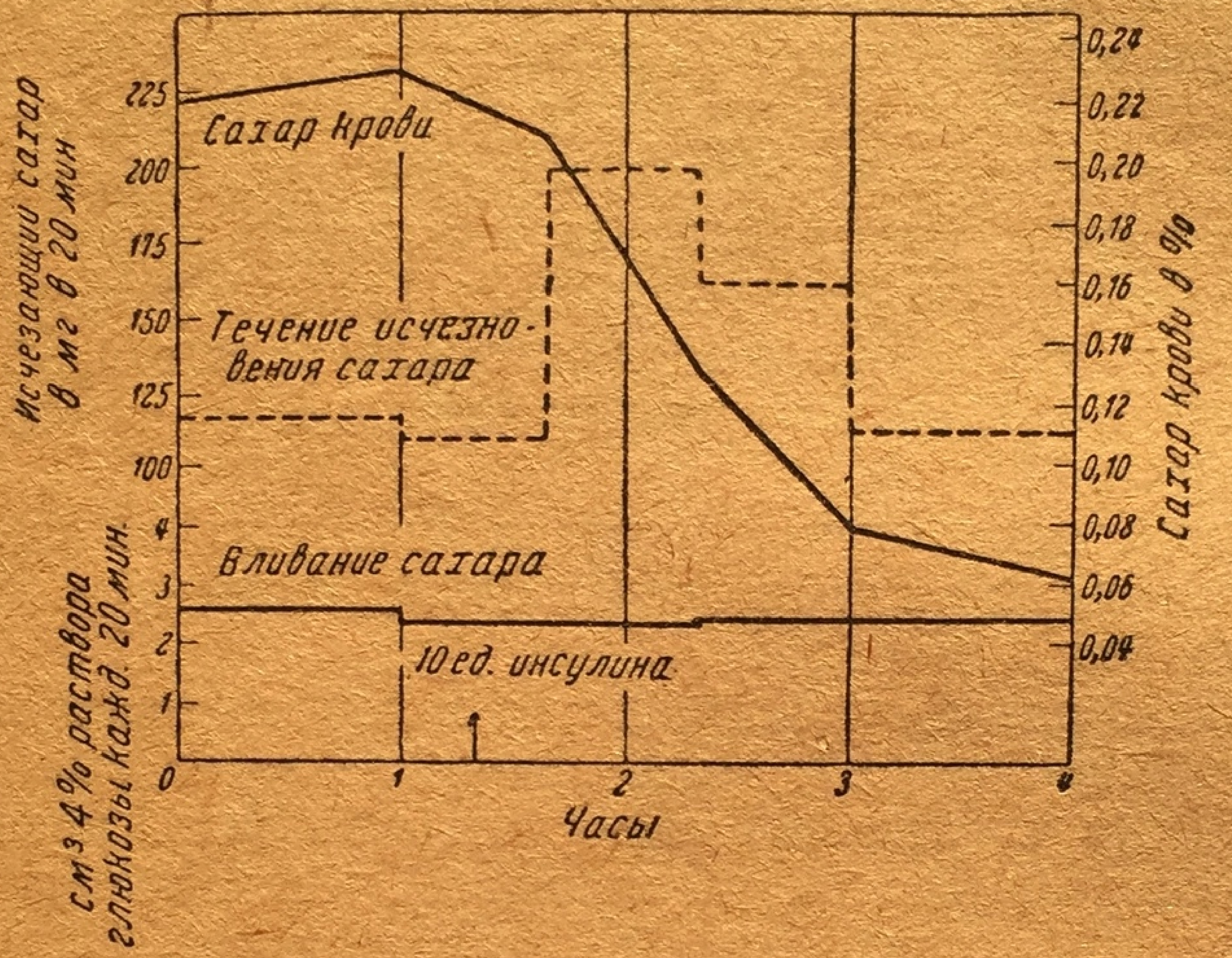


Рис. 57. Задние конечности кошки. Влияние инсулина на исчезновение сахара. Вес изолированных тканей 782 г. Питающая жидкость=260 см³ дефибринированной крови. (В последний час до инсулина исчезло 324 мг сахара; в первый час после инсулина—620 мг) (Бест, Дейль, Гет и Маркс).

до впрыскивания инсулина при уровне сахара в 0,400% разницу в 2 мг% в пользу артериальной крови, после же внутриартериального введения инсулина разница теперь уже в пользу венозной крови равнялась 3 мг через 18 минут, 21 мг через 35 минут, 10 мг через 55 минут, 42 мг через 78 минут, 19 мг через 110 минут и т. д. Эти опыты были бы еще доказательнее, если бы при них непрерывно измерялась скорость протекания крови через сосуды; к сожалению этого не производилось.

Наконец непосредственное действие инсулина на мышцы подтверждается также результатами опытов Бюргера и Крамера[1], которые временно сжимали артерии передних и задних конечностей и при этом устанавливали заметное уменьшение сахаропонижающего действия инсулина.

---

[1] Bürger M. u. Kramer H., Zschr. exper. Med., 61, 449, 1928, см. также Usuelli F. по Ber. Physiol., 47, 668, 1929.

Потребление сахара измельченными мышцами[1] не увеличивается инсулином. Точно так же не повышается потребление глюкозы изолированной тканью опухолей[2].

Сердце также принимает участие в исчезновении сахара после дачи инсулина. Переживающее сердце нормальных и диабетических животных после добавления инсулина поглощает из питающей жидкости больше сахара[3]. Потребление сахара может повыситься во много раз. В опытах Генберна и Легфорда оно поднялось с 0,87 до 3,06 мг на грамм в час, а в опытах Крюикшенка над сердцем диабетической собаки с 0 до 7 мг на грамм в час. Сато добился на сердце собаки увеличения количества исчезающего сахара в среднем с 0,75 на 2,01 мг на грамм в час. Платтнер отрицает это повышение потребления сахара переживающим сердцем, которое было отмечено многими исследователями. Отрицательные результаты дали также опыты с изолированным сердцем лягушки[4]. Поскольку инсулин почти не влияет на разницу в содержании сахара в сонной артерии и яремной вене[5], он повидимому не влияет на потребление сахара мозгом.

Попытки определения влияния инсулина на потребление сахара печенью путем непосредственных анализов не дали определенных результатов.

Иногда после инсулина разница между содержанием сахара в артериальной крови и в печеночной вене уменьшается после инсулина[6] (у нормальных животных в венозной крови печени больше сахара, чем в артериальной). Следовательно в этих случаях печень отдает меньше сахара в кровь. Ниже мы еще вернемся к вопросу, зависит ли это от повышенного потребления сахара или от задержки гликогенолиза.

На срезах печени нормальных кроликов, получивших до того инсулин, не удавалось отметить повышения гликолиза[7]. Добавление инсулина к измельченной печени по Бругшу и его сотрудникам[1] повышает потребление сахара, однако Хайков[2] не смог подтвердить это наблюдение.

---

[1] Nitzescu J. J. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 534, 1924; Müller E., Biochem. Zschr., 175, 491, 1926; Eadie G. S. и сотр., Amer. J. Physiol., 65, 462, 1927.

[2] Baker S. L. и сотр., Brit. J. exper. Path., 10, 19, 1929.

[3] Maclean H. u. Smedley J., J. of Physiol., 45, 470, 1912—1913; Clark A. H., J. exper. of Med., 24, 621, 1915; Burn J. H. u. Dale H. H., J. of Physiol., 59, 164, 1924—1925; Peserico E., Arch. di Fisiol., 24, 23, 488, 1925; Plattner F., J. of Physiol., 59, 289, 1924—1925; Aszodi Z., Biochem. Zschr., 192, 14, 1928; Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 31, 303, 1929; Cruickshank E. W. H., Amer. J. Physiol., 90, 322, 1929; 92, 144, 1930; J. of Physiol., 76, 6, 1932; 77, 365, 1933, 79, 2 P, 1933.

[4] Eismayer G. u. Quincke H., Zschr. Biol., 90, 57, 1930.

[5] Satoh.

[6] Cori и сотр., Rathery, Villa L., Arch. di Fisiol., 23, 71, 99, 1925.—Klin. Wschr., 1925, 551; Kotschneff N., Pfl. Arch., 220, 628, 1928; см. то же Schmidt, Molitor H. u. Pollak L., Arch. f. exper. Path., 154, 280, 1930.

[7] Grafe E. и сотр., Arch. f. exper., Path. 119, 91, 1927; 120, 359, 1927.

Потребление сахара кровью[3] не повышается от добавления инсулина, и кровь животных, отравленных инсулином, обладает той же гликолитической активностью, как кровь нормальных животных.

На основании всего вышеизложенного можно сделать следующее заключение: повышенное исчезновение сахара после дачи инсулина несомненно не является следствием одной только задержки поступления сахара из печени, но и того, что важнейшие органы, потребляющие сахар, как сердце и скелетная мускулатура, под влиянием инсулина резко повышают потребление сахара.

## В. СУДЬБА САХАРА, ИСЧЕЗАЮЩЕГО В ПОВЫШЕННЫХ КОЛИЧЕСТВАХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНСУЛИНА

Имеются следующие возможности:

а) инсулин повышает расщепление сахара;

б) усиливается синтез сахара в более крупные молекулы углеводов; или

в) в гексозный эфир фосфорной кислоты;

г) сахар переводится в неизвестные соединения, не доступные анализу;

д) из сахара образуются другие пищевые вещества, например жир.

### а) Расщепление сахара после инсулина

**1. Образование форм глюкозы, способных вступать в реакцию.** Как известно, глюкоза представляет собой смесь α- и β-глюкозы. При растворении одной из этих форм быстро устанавливается равновесие между обеими формами. Разнообразные физиологические наблюдения дали повод заняться вопросом, не существует ли наряду с этими обеими формами и третья форма—γ-глюкоза, более способная к реакции. Подтверждение этого предположения могло бы например объяснить, почему печень лучше усваивает гликоген, чем глюкозу. Между тем все попытки доказать наличие γ-формы не дали результатов.

Винтер и Смит[4] выдвинули гипотезу, согласно которой инсулин переводит α- и β-глюкозу в легче реагирующую γ-глюкозу. Этот вывод они сделали на основании наблюдений над способностью к вращению плоскости поляризации и восстановительной способности растворов глюкозы и фруктозы, к которым был добавлен инсулин (γ-форма будто вращает влево). Лундегаард и Голвелл[1] пришли к подобным же выводам о влиянии инсулина на оптическое вращение и восстановительную способность растворов виноградного сахара, к которому была добавлена кашица из мышечной ткани.

---

[1] Brugsch Th. и сотр., Biochem. Zschr., 147, 116, 1924; 149, 24, 1924.

[2] Chaikoff I. L., Trans. roy. Soc. Canada, 1926, 1927.

[3] Hepburn J. a. Latchford J. K., Amer. J. Physiol, 62, 177, 1922; Eadie G. S. и сотр., там же, 65, 641, 1923; Macleod J. J. R., Quart. J. exper. Physiol., 1923; Suppl; I; Ducceschi V., Arch. ital. de Biol., 74, 103 (Pisa), 1924; Burn J. H. u. Dale H. H., J. of Physiol., 59, 164, 1924—1925; Lambie C. G., там же, 60, XXIII, 1925; Bodo R. u. Marks H. P., там же, 63, 242, 1927; Raab W., Biochem. Zschr., 194, 473, 1928 и др.

[4] Winter W. u. Smith L. B., J. of Physiol., 57, 100, 1922; Forrest W. D., они же, там же, 224.

Однако все эти данные не были подтверждены при проверочных опытах[2]. Инсулин не влияет на равновесие α- и β-глюкозы, и нет никаких оснований считать, что он вызывает образование какой-либо иной формы глюкозы.

**2. Облегчение усвоения сахара клетками.** Одно время полагали возможным связать повышенное потребление сахара после инсулина с облегченным усвоением сахара в клетках организма[3]. Указывали, что под влиянием инсулина клетки воспринимают больше сахара из окружающей жидкости. Наличие этого обстоятельства особенно утверждали в отношении распределения сахара между кровяными тельцами и жидкой частью крови.

Однако новые наблюдения не подтвердили этих данных. Инсулин не обладает определенным влиянием на потребление сахара клетками[4].

Инсулин непосредственно не влияет на всасывание декстрозы из брюшной полости[5]. Нет также уверенности, что он влияет на усвоение сахара из пищеварительного канала[6].

**3. Анаэробная фаза расщепления сахара до молочной кислоты.** В отношении крови, мышечной ткани и срезов печени доказано, что инсулин не влияет на гликолиз, т. е. на расщепление сахара до молочной кислоты. Инсулин может влиять на анаэробную фазу расщепления сахара только в следующем смысле. Накопление молочной кислоты в крови и тканях возможно лишь в тех случаях, когда инсулин не вызывает образования и сгорания сахара или гликогена, могущего образоваться вследствие соответствующего повышения переработки молочной кислоты в порядке ресинтеза.

У диабетических собак и кошек после подвоза инсулина количество молочной кислоты в крови не повышается или повышается незначительно[1]. То же относится к нормальным собакам, кошкам, козам, баранам и кроликам[2]. В большинстве случаев находят лишь небольшое повышение количества молочной кислоты, особенно при одновременной даче инсулина и сахара; часто отсутствует всякое влияние.

---

[1] Lundsgaard C.u. Holbll S. A., J. of biol. Chem., 65, 305, 1925; 69, 485, 1926; 70, 71, 1926; Thomas J., Ann. de Physiol., 8, 410, 1932.

[2] Viale G., Arch. ital. de Biol. 74, 131 (Pisa), 1924; Harris M. M. и сотр., J. of biol. Chem., 69, 713, 1926; Barbour A. D., там же, 67, 53, 1926; Gram Ch. N. u. Nielsen O. J., Biochem. Zschr, 201, 369, 1928; Radt P., там же, 188, 178, 1927; Brugsch Th. u. Horsters H., там же, 188, 147, 1927; Lundsgaard C.u. Holboll S. A., Biochem. Zschr., 201, 341, 1928; Bell J. B., Biochem J., 26, 349, 1932.

[3] Wiechmann E., Zschr. exper. Med., 41, 462, 1924; Irving I. T. u. Kay H. D., J. of Physiol, 61, 113, 1926; Rona P. u. Sperling M., Biochem. Zschr., 175, 253, 1925; Secker J, J. of Physiol., 60, 286, 1925; Häusler H. u. Loewi O., Pfl. Arch., 210, 238, 1925; Leschke E. u. Finkelstein B., Zschr. exper. Med., 68, 270, 1929.

[4] Müller E., Biochem. Zschr., 175, 491, 1926; Ammon R., Biochem. Zschr., 196, 441, 1928; Dietrich S. u. Loewi O., Klin. Wschr., 628, 1928; Harpuder K., там же, 266; Fontès G. u. Thivolle L., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 847, 1928; Rathery F. и сотр., C. r. Soc. Biol. Paris, 100, 726, 728, 1929.

[5] Ducceschi V., Arch. ital. de biol., 74, 107 (Pisa), 1924, Pollak L., Arch. f. exper. Path., 125, 102, 1927.

[6] Cori C. F. u. Cori G. T., J. of biol. Chem., 76, 755, 1928; см. с другой стороны Ebbeling W. W., Arch. Surg, 26, 134, 1933; Gellhorn E. u. Northrup D., Amer. J. Physiol., 103, 382, 1933.

При искусственном кровообращении в изолированных конечностях добавление инсулина не влияет на выделение молочной кислоты мышцами[3], которые в течение действия инсулина сохраняют нормальное содержание молочной кислоты[4].

Добавление инсулина к измельченным мышцам теплокровных не оказывает определенного влияния на образование молочной кислоты. Если эти мышцы принадлежали животному, получавшему пищу, богатую углеводами, количество молочной кислоты повидимому увеличивается, если же они происходят от голодавшего животного, количество кислоты уменьшается[5].

Если после дачи инсулина начинаются судороги, количество молочной кислоты в крови может повыситься. Однако так как во время инсулиновых судорог в мышцах содержится мало гликогена, то образование в них молочной кислоты невелико. По той же причине в организме животных, погибших от отравления инсулина, посмертно образуется мало молочной кислоты[6].

Количество молочной кислоты в мозгу[7] не повышается после дачи инсулина.

При анализе печени[8] животных, отравленных инсулином, были найдены нормальные количества молочной кислоты. Переживающая искусственно питаемая печень таких животных также образует нормальные количества молочной кислоты[9]. После добавления инсулина к измельченной печени наблюдается нормальная продукция молочной кислоты[10].

---

[1] Baur H. и сотр., Zschr. physiol. Chem., 141, 68, 1924; Best C. H. u. Ridout J. H., J. of biol., Chem.. 63, 197, 1925; Cori C. F., там же, 253.

[2] Staub H. и сотр., Klin. Wschr., 2337, 1923; Best u. Ridout. Cori; они же и Cori G. T., J. of biol. Chem., 84, 683. 1929; 86, 375, 1930; Collazo J. A. и сотр., Biochem. Zschr., 154, 423, 1924, 158, 136, 1925; Briggs E. P. и сотр., J. of biol. Chem., 58, 721, 1924; Hepburn J. и сотр., Amer. J. Physiol, 69, 555, 1924; Kuhn R. u. Baur H., Zschr. physiol. Chem., 141, 68, 1924; Virtanen A. I. u. Karström H., там же, 161, 218, 1926.

[3] Bornstein A. и сотр., Zschr. exper. Med., 43, 397, 1924; Pfl. Arch., 221, 395, 1928.

[4] Collazo J. A. и сотр., Klin. Wschr, 323, 1924; Cori C. E., J. of biol. Chem., 63, 253, 1925; Handovsky H., Arch. f. exper. Path., 134, 324, 1928.

[5] Collazo J. A. и сотр., Dtsch. med. Wschr., 707, 1924; Baur H. u. Kuhn R., Münch. med. Wschr., 541, 1924; Brugsch Th., Biochem. Zschr., 158, 144, 1925; 175, 90, 1926.

[6] Baur u. Kuhn, Baur H., Beitr. path. Anat., 83, I, 1929.

[7] Holmes E. G. u. Sherif M. A. F., Biochemic. J., 26, 381, 1932.

[8] Cori. u. Sammartino Arch., Farmacol. sper., 44, 11, 1927.

[9] Brugsch T. и сотр., Biochem. Zschr., 147, 117, 1924.

[10] Brugsch T. и сотр., Biochem. Zschr., 155, 459, 1925; 188, 147, 172, 1927.

Резюмируя вышесказанное, можно считать установленным, что не имеется определенного доказательства усиления инсулином анаэробной фазы расщепления сахара. В частности не повышается действие гликолитического фермента крови. Нельзя делать дальнейших выводов из того обстоятельства, что после инсулина не наблюдается накопления молочной кислоты в крови и в тканях. Можно предположить, что если инсулин и вызвал повышенное образование молочной кислоты, то вследствие одновременного усиления дальнейшей переработки кислоты не происходит чрезмерного ее накопления.

**4. Сжигание сахара.** Если сгорание в организме происходит не за счет углеводов, а за счет жиров и белков, то всякое вовлечение углеводов в окислительный процесс должно вызвать повышение дыхательного коефициента, находящегося на низком уровне. Так как инсулин способствует сжиганию углеводов, можно ожидать, что он у таких животных вызывает приближение дыхательного коефициента к единице. Как уже было сказано выше, при панкреатическом диабете вещества, сжигаемые при обмене веществ, несомненно принадлежат преимущественно к жирам и белкам, углеводы же вовлекаются в меньшей степени, чем в норме. Дыхательный коефициент очень низок.

По единогласному мнению ученых впрыскивание инсулина диабетическим животным как правило вызывает повышение коефициента и приближение его к единице[1]. При самой осторожной оценке этого факта он может быть объяснен лишь повышенным окислением углеводов.

Также обстоит дело при флоридзиновом диабете.

При нем дыхательный коефициент по тем же соображениям невелик и всегда повышается от инсулина[2].

Результаты опытов над животными, страдающими от недостатка инсулина или у которых по другим причинам потребность в энергии покрывается не углеводами, кажутся мне гораздо более важными, чем результаты почти бесчисленных опытов над нормальными животными[3].

---

[1] Banting F. G. и сотр., Tans. roy. Soc. Canada, 35, 1922; Hawley E. E. u. Murlin J. R., J. of biol. Chem., 52, 32, 1923; McCormick N. A. u. Noble E. S., там же, 59, 29, 1924; Clough H. D. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 66, 1923; Gibbs C. B. F. u. Murlin J. R., там же, 198; Bornstein A. и сотр., Zschr. exper. Med., 43, 375, 1924; Macleod J. J., R., Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, Berlin, 1926; Lancet 2, 383, 1930 (лит.); Hédon L., Arch. internat. Physiol, 29, 175, 1929; Glatzel H., Arch. f. exper. Path., 145, 154, 1929; к этому см. Richardson H. B., Physiolog. Rev., 9, 61, 1929; Rapport D., там же, 10, 349, 1930.

[2] Ringer M., J. of biol. Chem., 58, 483, 1923/24; Page S. U., Trans. roy. Soc. Canada, 135, 1924; Dickson B. R. и сотр., Quart. J. exper. Phys., 101, 14, 123, 1924; Gaebler C. H., J. of biol. Chem., 63, LI, 1925.

[3] Staub H., Klin. Wschr., 2139, 1924 (собака); Dudley H. W. и сотр., J. of Physiol., 57, XLVII, 1923 (мышь, кролик); Weiss R. u.

Поскольку эти животные не голодали, у них устанавливали незначительное и часто лишь кратковременное повышение дыхательного коефициента. При этом остается не решенным, можно ли связать это повышение с увеличенным повышением углеводов. Дело в том, что одновременно с наступлением гипогликемических явлений учащается дыхание и выводится больше углекислоты, а при наступлении судорог в кровь поступает больше молочной кислоты, т. е. освобождается больше углекислоты. У голодающих животных повышение дыхательного коефициента после инсулина в общем несколько увеличено.

Доказательны сами по себе опыты над кураризированными животными с искусственным дыханием[1]. Отчасти у них после сахара и инсулина наблюдалось значительное повышение дыхательного коефициента, но другие опыты дали отрицательные результаты. При определении газообмена в переживающих органах заметные повышения дыхательного коефициента после дачи инсулина наблюдались лишь в органах животных с панкреатическим диабетом. Пезерико наблюдал после добавления инсулина к крови повышение дыхательного коефициента в изолированном сердце диабетических собак[2] с 0,72 до 0,90, Крюикшенк—с 0,72 до 0,98. Это повышение было менее выражено при исследовании обмена в нормальном сердце.

При воздействии инсулина на изолированные мышцы крыс[3] и морских свинок[4] дыхательный коефициент не изменяется.

---

Reiss M., Zschr. exper. Med., 38, 496, 1923 (кролик под наркозом); Dickson B. R. и сотр., Quart. J. exper. Physiol., 14, 123, 1924; Ambard L. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 790, 1924 (кролик); Gabbe E., Klin. Wschr., 612, 1924 (крысы); Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924 (собаки, кролики, крысы); Tsubura Sh., Biochem. Zschr., 149, 40, 1924 (собаки); Arnovlévitch M. и сотр., C. r. Soc. Biol. Paris, 90, 287, 788, 1924 (кролик); Lesser E. J., Biochem. Zschr., 153, 39, 1924 (мыши); Hewley E. E. u. Murlin J. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 66, 1925; Amer. J. Physiol., 72, 224, 1925; 75, 107, 1925 (кролики); Hédon L. et Barbeau A., C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 1344, 1925 (кролики); Deuel H. J. jr. u. Chambers W. H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 424 1925 (собаки, наркоз); Bissinger E. Lesser E. J., Biochem. Zschr., 168, 398, 1926 (мыши); Taylor A. C. и Olmsted J. M. D., Amer. J. Physiol., 78, 17, 1926 (обезглавленные и децеребрированные кошки); Chaikoff J. L. u. Macleod J. J. R., J. of biol. Chem., 73, 725, 1927 (кролики); Cori C. F. u. Cori G. T., J. of biol. Chem., 76, 755, 1927 (крысы); Colwell A. R. u. Bright E. M., Amer. J. Physiol., 92, 543, 1930 (кошки, наркоз); Holten C., Acta med. scand., 71, 285 (Stockh.), 1929 (человек); Goldblatt M. W. u. Ellis R. W. B., Biochemic. J., 25, 221, 1931 (человек) и др.

[1] Dickson и сотр.—Krogh A., Dtsch. med. Wschr., 1321, 1923; Förstner B., Biochem. Zschr., 194, 422, 1928; Ritlop B., там же, 219, 277, 1930.

[2] Peserico E., Arch. di Fisiol., 23, 488, 1925; Cruickshank E. W. R., J. of Physiol, 79, 2P, 1933.

[3] Takane B., Biochem. Zschr., 171, 403, 1926; Paasch G. и Reinwein H., Biochem. Zschr., 211, 468, 1929; Richardson H. B. и сотр., J. of biol. Chem., 86, 551, 1930.

[4] Brugsch Th. и сотр., там же, 158, 144, 1925.

Если впрыснуть диабетическим собакам инсулин, дыхательный коефициент в изолированных срезах из их печени будет выше, чем в печени животных, не получивших инсулина[1]. Это повышение отсутствует в опытах со срезами печени нормальных животных[2].

По Нейбергеру промежуточным продуктом окислительного расщепления углеводов является ацетальдегид. По его данным и данным его учеников[3] добавление инсулина к кашице из печени как правило способствует образованию ацетальдегида, в особенности при прибавлении декстрозы или левулозы. Готшальк наблюдал то же явление при добавке инсулина к измельченным мышцам. С другой стороны, Лауфберге[4] не мог подтвердить правильности этих наблюдений; по его данным инсулин не увеличивает образование ацетальдегида в переживающей печени. Увеличенное образование ацетальдегида не наблюдается после добавления инсулина к измельченному мозгу[5].

### б) Синтез гликогена

От определенных обстоятельств зависит, увеличиваются ли и опустошаются ли запасы гликогена в организме под влиянием инсулина; последний не обладает одинаковым воздействием во всех случаях.

Если запасы гликогена опустошены, а инсулин дозируется с таким расчетом, чтобы не вызвать значительной гипогликемии, подвоз инсулина всегда вызывает пополнение важнейших депо гликогена, т. е. в печени и мышцах.

У животных с панкреатическим диабетом эти депо опустошены. Если им ввести соответствующее количество инсулина, то печень их поразительно быстро обогащается гликогеном[6]. Так например Гедон у собаки, лишенной поджелудочной железы и страдавшей очень тяжелым диабетом, в связи с которым в печени несомненно имелись следы гликогена, уже через 6 часов после впрыскивания установил 0,63% печеночного гликогена. В течение нескольких дней количество гликогена в печени достигает нормального уровня, причем это накопление гликогена наблюдается и при голодании животных.

---

[1] Baltzer A., Grafe E. u. Partsch Fr., Arch. f. exper. Path., 120, 359, 1927.

[2] Grafe E. и сотр., там же, 119, 91, 1927.

[3] Neuberg C., Gottschalk A. u. Straus H., Dtsch. med. Wschr., 1923, 1407, 1928; Gottschalk A., Biochem. Zschr., 155, 348, 1925.

[4] Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924.

[5] Wohlgemuth J. u. Nakamura Y., Biochem. Zschr., 175, 233, 1926.

[6] Banting F. G. и сотр., Trans. roy. Soc. Canada, 16; 1922, Macleod J. J. R. u. Noble E. L., J. of Physiol., 58, 33, 1923; Héden E., C. r. Soc. biol., Paris, 93, 596, 1925; Fischer N. F. u. Lackey R. W., Amer. J. Physiol., 72, 43, 1925; Cori C. F., J. of biol. Chem., 70, 577, 1926; Choi Y. O., там же, 83, 406, 1927; Frank D. и сотр., Arch. f. exper. Path., 127, 35, 1928; Kermack W. O. и сотр., Biochemic. J., 23, 416, 1929; Major S. G. u. Mann F. C., Amer. J. Physiol., 102, 409, 1923; Bodo R. C. и сотр., там же, 103, 5, 18, 1933.

*Таблица 31 (по Меклоду)*[1]

| Время удаления поджелудочной железы | Время введения инсулина | Процент гликогена печени |
|---|---|---|
| 7 дней | Менее 1 дня | 2,70 |
| 5 » | 1 » | 4,80 |
| 3 » | 2 » | 11,40 |
| 7 » | 5 » | 12,58 |

Содержание гликогена в сердце диабетических собак[2], которое в противоположность печени и скелетной мускулатуре высоко, после подвоза инсулина несколько снижается.

Недостаток гликогена в скелетной мускулатуре апанкреатических животных устраняется гликогеном[3].

И при других формах обеднения организма гликогеном дача инсулина снова повышает содержание гликогена в печени; это наблюдается как при флоридзиновом отравлении[4], так и у авитаминозных животных[5], поскольку наряду с инсулином дается виноградный сахар.

Данные о повышении количества гликогена в печени кроликов, отравленных фосфором, противоречивы[6]. Обеднение гликогена после повреждения хлороформом[7] также не устраняется дачей инсулина и виноградного сахара.

Почти все авторы сходятся в воззрениях на влияние инсулина на гликоген у голодающих животных[8]. При повторной даче небольших количеств содержание гликогена увеличивается. Так например Франк и его сотрудники нашли в печени и в мышцах кроликов, голодавших четверо суток и не получивших инсулина, только 0,05—0,3 и 0,02—0,11% гликогена. Соответствующие цифры у животных, получавших инсулин, равнялись 0,6—3,8 и 0,031—0,33%. Увеличение количества гликогена в печени после дачи инсулина голодающим животным может быть доказано и гистологическими методами. Инсулин увеличивает также количество гликогена в сердце голодающих животных[1].

---

[1] Macleod J. J. R., Kohlehydratstoffwechsel und Insulin, Berlin, 1926.

[2] Cruickshank E. W. H. и сотр., Amer., J. Physiol., 92, 144, 1930; он же, J. of Physiol, 79, 2P, 1933.

[3] Major u. Mann; см. и Debois G, C.. r. Soc. Biol., Paris, 103, 546, 1930; J. of Physiol, 70, 2P, 1931; Rathery F. и сотр., Ann. de Physiol., 8, 492, 1932.

[4] Möbius W., Pfl. Arch., 224, 511, 1930.

[5] Bickel A. и сотр., Dtsch. med. Wschr., 1408,1925; Biochem. Zschr., 166, 251, 1925.

[6] Arndt H. J. u. Greiling E., Virch. Arch., 267, 243, 1928; против Althausen T. L. Ann. int. Med., 6, 193, 1932.

[7] Althausen.

[8] v. Meyenburg H., Schweiz. med. Wschr.,1121, 1924; Brugsch Th. и сотр., Biochem. Zschr., 147, 117, 1924; Grevenstuk A. u. Laqueur E.,Biochem. Zschr., 163, 390, 1925; Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 127, 35, 1928; Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 6, 1929;Murao K., Fol. endocrin. Jap., 6, 24, 1930/30; Goldblatt M. W., Biochemic. J., 23, 83, 1929; 24, 1199, 1930; он же и Ellis: R. W. B.; там же, 25, 221, 1931; 26, 991, 1932; Gorkill B., там же, 24, 779, 1930; он же, J. of Physiol., 75, 381, 1932.—Althausen.

Ниже мы постараемся объяснить, почему у голодающих животных печень и мышцы иногда обедневают гликогеном; это обеднение наступает преимущественно после больших количеств инсулина, вызывающих гипогликемию.

Имеются бесчисленные наблюдения о гликогене у нормальных животных. При более критическом подходе к вопросу несомненно можно было бы получить ясное представление о предмете при помощи гораздо меньшего числа опытов.

Из этих опытов[2] следует, что после больших доз инсулина, ведущих к резкой гипогликемии, печень и в меньшей мере мышцы не только не накопляют, но, наоборот, теряют гликоген.

При определении содержания гликогена в печени вскорости после впрыскиваний инсулина количество его может оказаться повышенным[3]; то же отмечается при устранении гипогликемии однократным подвозом сахара. Имеются также наблюдения, согласно которым в качестве последействия после обеднения печени гликогеном наступает обогащение им.

---

[1] Valdes A., Virch. Arch., 247, 361, 1929.

[2] Dudley H. W. a. Marrian G. Fr., Biochemic. J., 17, 435,
1923 (кролики, мыши); McCormick N. A. u. Macleod J. J. R., Trans.
roy. Soc. Canada, 63, 1924; Cori C. F. и сотр., J. of Pharmacol., 21, 377,
1923 (кролики); J. of biol. Chem., 70, 577, 1926; 73, 555, 1927; 76, 755,
1927; 85, 275, 1930; 86, 375, 1930; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 66,
1927; 26, 432, 1929; Biochem. Zschr., 206, 39, 1929 (крысы); Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924 (крысы, кролики); Collazo J. A.
и сотр., Klin. Wschr., 323, 1924 (морск. свинки); Macleod J. J. R. и сотр.,
Trans. roy. Soc. Canada, 129, 1924 (кролики); Takahashi K., Biochem.
Zschr., 154, 444, 1924 (крысы, кролики); Heymans B. u. Heymans,
C. r. Soc. Biol., Paris, 93, 50, 1925 (кролики); Fisher H. F. и Lackey
R. W., Amer. J. Physiol., 72, 43, 1925 (собаки); Grevenstuk A. u.
Laqueur E., Biochem. Zschr., 163, 390, 1925 (кролики); Chaikoff
L. I., Trans. roy. Soc. Canada, 83, 1925; Hoet J. P. a. Marks H. P.,
Proc. roy. Soc. Lond. B 100, 72, 1926 (кролики); Frank E. и сотр., Bio-
chem. Zschr., 177, 132, 1926 (кролики); Barbour A. O. и сотр., Amer. J.
Physiol., 80, 243, 1927 (крысы); Ehrismann O., Arch. exper. Path.,
121, 299, 1927 (собаки, кролики); Handovsky H., Arch. f. exper.
Path., 134, 324, 1928 (кролики); Burn J. H. a. Ling H. W., J. of Physiol.,
65, 191, 1928 (крысы); Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 6, 1929 (собаки,
кролики); Peyer G., Biochem. Zschr., 206, 3, 1929 (кролики); Sahuyn M.
a. Luck J. M., J. of biol. Chem., 85, 1, 1930 (кролики); Corkill B.,
Biochemic. J., 24, 779, 1930 (мыши); он же, J. of Physiol., 75, 29, 1932 (опос-
сум). Lawrence R. D. a. McCance R. A., Biochemic. J., 25, 570, 1931
(крысы); De Neyer P., Arch. internat. Pharmacodynamie, 42, 461, 1932
(кролики); Althausen T. L., Ann. int. Med., 6, 193, 1932 (кролики);
Rathery F. и сотр., Ann. de Physiol., 8, 492, 1932 (собаки).

[3] Rubino P. и сотр., Klin. Wschr., 2196, 1928.; C. r. Soc. Biol.,
Paris, 99, 178, 1928; Althausen.

Увеличение количества гликогена в мышцах легче всего может быть установлено после предварительной их дезинервации, а также после эвисцерации или после одновременного подвоза инсулина и глюкозы, т. е. при устранении гипогликемии. Вообще мышцы эвисцерированных животных могут накоплять гликоген лишь под влиянием инсулина. Левулоза и диоксиацетон еще лучше, чем глюкоза, способствуют накоплению гликогена под влиянием инсулина.

Обогащение гликогеном под влиянием инсулина было доказано лишь в отношении изолированной печени животных с панкреатическим диабетом[1] и отсутствовало в нормальной изолированной печени[2].

Таким образом пока выявлены две причины исчезновения сахара после инсулина: с одной стороны, повышенное сгорание, с другой (при определенных обстоятельствах)—увеличенное образование гликогена.

Возникает вопрос, достигает ли повышенное окисление и накопление гликогена достаточного размера, чтобы этим объяснить все исчезновение сахара.

Для разрешения этого важного вопроса как на нормальных животных, так и на животных, получавших инсулин, был исследован баланс углеводов (свободный сахар и гликоген) в первые часы после подвоза сахара; одновременно измерялся размер окисления и дыхательный коефициент. Такие опыты[3] проводились Лессером, а также Кори и его сотрудниками. Применялись мыши и крысы, находившиеся на одинаковом пищевом режиме. После голодания животные получали определенное количество сахара и кроме того части животных одновременно или позднее впрыскивался инсулин. Через различное время после подвоза инсулина животные, у которых был определен газообмен, убивались и у них исследовалось общее содержание сахара и гликогена в организме. Как Лессер, так и Кори пришли к выводу, что сумма повышенно окисленного сахара и сахара синтезированного в гликоген действительно настолько близка к количеству исчезнувшего сахара, что обе эти причины вполне могут объяснить исчезновение сахара после инсулина.

---

[1] Laufberger, Bernhard F., Biochem. Zschr., 157, 396, 1925; Bindi N., Arch. di Fisiol., 23, 99, 1925; Raper H. S. u. Smith E. C., J. of Physiol., 62, 17, 1926; Bodo R. u. Marks H. P., J. of Physiol., 65, 48, 1928; Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 40, 1929.

[2] Bindi.

[3] Bissinger E., Lesser E. J. u. Zipf K., Klin. Wschr., 2233, 1923; Bissinger E., Lesser E. L. J., Biochem. Zschr., 168, 398, 1926; Lesser E. J. u. Ammon R., там же, 202, 294, 1928; Lesser E. J., Arch. f. exper. Path., 128, Verh. Ber., 24, 1928; Cori C. F. и C. T., J. of biol. Chem., 76, 755, 1927; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 66, 1927; Biochem Zschr., 206, 39, 1930.

Приведем серию опытов Лессера и его сотрудников на мышах (табл. 32) и серию Кори и Кори на крысах (табл. 33).

*Таблица 32 (по Лессеру и сотрудникам)*

| Мыши | Глюкоза мг/100 г животного | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Впрыснуто | Исчезло | Окислено | Превращено в гликоген | Обнаружено в конце опыта |
| 1. 38 животных, только глюкоза через 30 мин. | 219 | 67 | 0 | 4 | 69,5 |
| 2. 48 животных, глюкоза +инсулин через 30 мин. | 218 | 141 | 128 | 17 | 90,0 |
| 46 животных, то же через 40 минут . . . . | 220 | 155 | 159 | | 103,0 |

*Таблица 33 (по Кори и Кори)*

| Крысы | Из 100 частей введенной глюкозы отложено | | | |
|---|---|---|---|---|
| | в виде гликогена на печени | остального гликогена | окислено | обнаружено в конце опыта |
| Через 24 часа голодания без инсулина . . . . . . . . . . | 18 | 25 | 44 | 87 |
| Через 24 часа голодания с инсулином . . . . . . . . . . | 6 | 36 | 49 | 91 |
| Через 48 часов голодания без инсулина . . . . . . . . . . | 16 | 36 | 38 | 90 |
| Через 48 часов голодания с инсулином . . . . . . . . . . | 4 | 38 | 50 | 92 |

На основании этих опытов Лессер и Кори сделали следующие выводы: почти весь сахар, исчезающий после инсулина, окисляется или откладывается в виде гликогена. Гликоген накопляется в мышцах сильнее, чем в печени, которая часто даже теряет гликоген. Лессер отклоняет возможность перехода сахара в вещества неуглеродной природы.

Как ни убедительны ценные опыты Лессера и Кори, все же необходимо сделать несколько критических замечаний: возможно ли у таких маленьких животных, как мыши и крысы, на основании кратковременных наблюдений потребления $O_2$ и дыхательного коефициента с уверенностью вычислить размер окисления сахара. Многие исследователи обмена веществ ответят на этот вопрос отрицательно.

Подобные исследования обмена веществ проводились и в лаборатории Деля[1]. В вены эвисцерированных кошек с искусственным дыханием вливалась глюкоза. Измерялось потребление кислорода, содержание гликогена в соответствующих мышцах, а также определялось содержание сахара до и после подвоза инсулина, количество введенного сахара, понижение уровня сахара в крови и выделение сахара печенью.

Потребление сахара повышалось после подвоза инсулина. Потребление кислорода повышалось, а количество гликогена в мышцах увеличилось. Предполагая, что повышенное потребление кислорода зависит от повышенного окисления сахара, определялась сумма сахара, подвергшегося повышенному окислению, и сахара в повышенном размере синтезированного в гликоген. Оказалось, что сумма эта несколько превышала количество исчезнувшего сахара. Приведем в качестве примера следующий опыт:

| | |
|---|---|
| Сахар, происшедший из печени | 0,934 г |
| Потеря сахара мышцами | 0,960 » |
| Потеря сахара кровью | 0,220 » |
| Влито сахара | 3,250 » |
| Сумма исчезнувшего сахара | 5,364 » |
| Сахар, отложенный в виде гликогена мышц | 2,82 » |
| Количество окисленного сахара (исчислено на основании потребления кислорода) | 2,97 » |
| Итого | 5,79 » |

Для того чтобы предупредить возможные возражения против этих опытов, Бест и его сотрудники[2] повторили опыты на обезглавленных и эвисцерированных собаках и получили те же результаты.

Таким образом и из этих опытов видно, что повышенное образование сахара после инсулина не может зависеть от образования его из невосстанавливаемых веществ или гексозного эфира фосфорной кислоты. Имеется однако ряд наблюдений, согласно которым повышается образование гексозного эфира фосфорной кислоты.

### в) Образование гексозных эфиров фосфорной кислоты

Предполагают, что мышцы могут использовать глюкозу лишь при переводе ее в гексозный эфир фосфорной кислоты. По некоторым авторам глюкоза перед синтезом в гликоген образует эфир с фосфорной кислотой.

---

[1] Best C. H., Dale H. H., Hoet J. P. u. Marks H. P., Proc. roy. Soc. Lond., B 100, 55, 1926.

[2] Best C. H. и сотр., Trans. roy. Soc. Canada, 25, 93, 1931.

С этим эфирообразованием связывают падение количества неорганических фосфатов крови нормальных животных после впрыскивания сахара. Резкое падение неорганических фосфатов крови, протекающих параллельно с понижением уровня сахара крови, наступает у овец, собак, кошек и кроликов и после

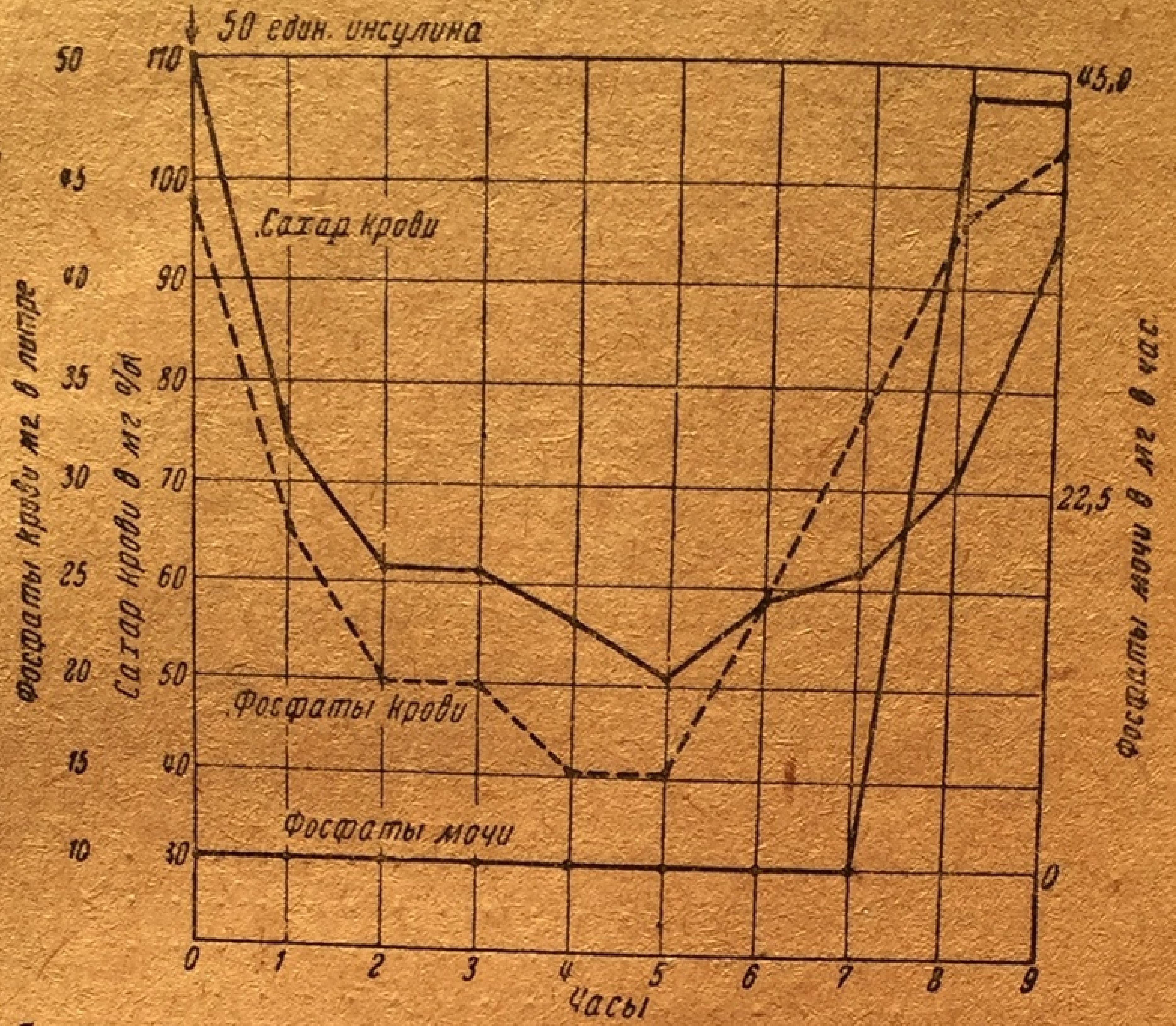


**Рис. 58.** Собака. Влияние инсулина на сахар и фосфаты крови (Иди, Меклод и Нобль).

впрыскивания инсулина[1] (рис. 58). При спонтанном излечении собак, которые были приведены в состояние инсулинового шока, уровень фосфатов крови возвращается к норме скорее, чем уровень сахара. С другой стороны, впрыскивание сахара во время шока не влияет на низкий уровень фосфатов.

Падение уровня фосфатов крови особенно заметно у диабетических собак, получавших инсулин[2] (рис. 59). Это падение отмечается и у эвисцерированных животных после инсулина[3] даже в тех случаях, когда им вливали столько сахара, что не наступало понижения его уровня в крови после вливания инсулина. Уровень фосфатов падает также в лимфе[1].

---

[1] Harrop G. A. a. Benedict E. M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 430, 1922/23; Wigglesworth V. B. и сотр., J. of Physiol., 57, 447, 1923; Briggs A. P. и сотр., J. of biol. Chem., 58, 721, 1923/24; Winter L. B. u. Smith W. P., J. of Physiol., 58, 327, 1924; Mazzocco P. u. Morcra V., Rev. Asoc. Méd. argent., 37, 60, 1924; Savino E., там же, 50; Eadie G. S. и сотр., Amer. J. Physiol., 72, 614, 1925; Häusler H. u. Heesch O., Pfl. Arch., 210, 555, 1925. Virtanen A. J. u. Karsträm H., Zschr. physiol. Chem., 161, 218, 1926; Takeuchi S., Tohoku J. exper. Med., 11, 327, 568, 1928; Kerr St. E., J. of biol. Chem., 78, 35, 1928; Bolliger A., Zschr. exper. Med., 59, 717, 1928; Horsters H., там же, 66, 89, 1929; Nakamura H., Mitt. med. Akad. Kioto, 3, 217, 1929; Goldblatt M. W., Biochemic. J., 24, 1199, 1930; см. так же Cori C. F., Cori G. T., J. of biol. Chem., 94, 581, 1931.

[2] Takeuchi, Kerr, Chikoff I. L. и сотр., Trans. roy. Soc. Canada, Sect. V, 19, 63, 1925; Amer. J. Physiol., 74, 36, 1925; Bolliger; он же и Hartman F. W., J. of biol. Chem., 64, 91, 1925.

[3] Best C. H. и сотр., Proc. roy. Soc. Lond., B. 100, 32, 1926.

Из этого можно заключить, что ткани также теряют органические фосфаты. Однако при анализе мышц кроликов, отравленных инсулином[2], отчасти не было обнаружено понижения количества фосфатов. Количество неорганических фосфатов не понижается после инсулина и в печени[3].

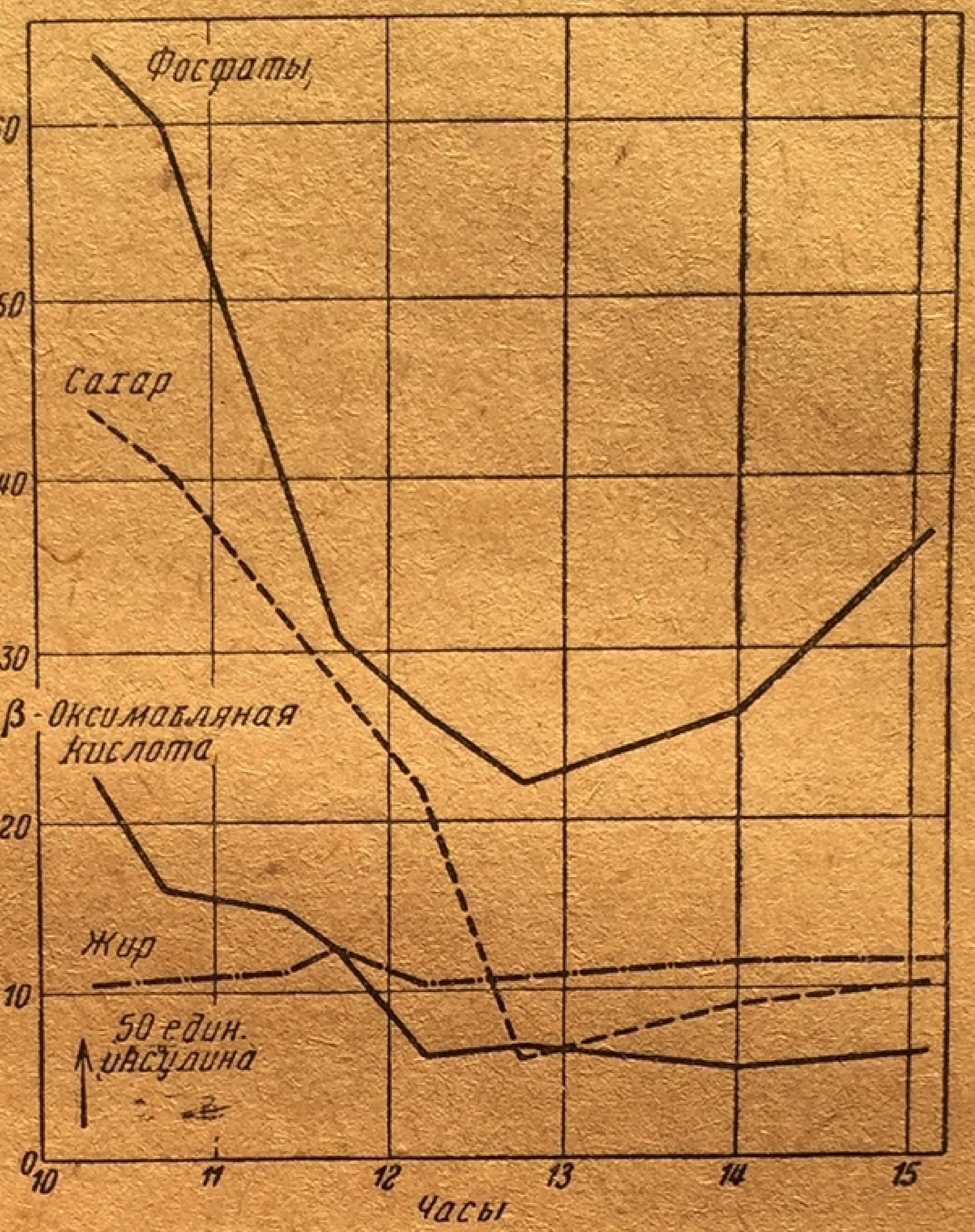


Рис. 59. Диабетическая собака. Несколько дней без инсулина. Влияние инсулина на фосфаты крови (мг ⁰/₀₀). Сахар крови (центиграмм %), бета-оксимасляная к-та (мг %). Жир крови (мг/см³) (Хайков, Меклод, Маркович и Симсон)

Нет единства мнений по вопросу о судьбе исчезнувших фосфатов, а особенно по вопросу об их применении для синтеза гексозного эфира фосфорной кислоты. По некоторым авторам количество гексозных эфиров фосфорной кислоты повышено в мышцах кроликов и кошек, получающих инсулин[4], другие же отрицают это повышение[5]. Бест и его сотрудники также сообщают, что у эвисцерированных кошек, которым во время длительного вливания сахара давался инсулин, несмотря на уменьшение неорганических фосфатов крови не наблюдается образования гексозных эфиров.

В этих противоречиях отчасти повинны причины методического порядка. Так например по Кори и Кори[6] кролики непригодны для определения гексозофосфорной кислоты в мышцах, так как невозможно получить данные о норме; кроме того для этих определений необходимо брать мышцы от живого животного.

---

[1] Takeuchi.

[2] Kay H. D. u. Robison R., Biochemic. J., 18, 1139, 1925; Hoet J. P. u. Marks H. P., Proc. rol. Soc. Lond., B. 72, I, 1926.

[3] Cori C. F. a. Goltz H. L., Amer. J. Physiol., 72, 256, 1925.

[4] Audova A. u. Wagner R., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 308, 1924; Kay u. Robison; Harrop u. Benedict, Wesselkina W. M., Zschr. exper. Med., 85, 463, 1932; Kerr S. E. u. Blish M. E., J. of biol. Chem., 97, 11, 1932.

[5] Eadie и сотр.; Wigglesworth и сотр., Sokhey S. S. u. Allan F. N., Biochemic. J., 18, 1170, 1924; Nakamura; Cori u. Goltz; Collazo J. A. и сотр., Klin. Wschr., 323, 1924.

[6] Cori C. F. u. Cori C. T., J. of biol. Chem., 94, 581, 1931; он же, Physiolog. Rev., 10, 143, 1931.

Кори и Кори нашли в m. gastrocnemius нормальных крыс в среднем из 9 опытов следующие количества гексозо-монофосфорной кислоты: при исчислении на гексозу 53,3 мг на 100 г, при исчислении же фосфора 8,9 мг на 100 г мышцы; количество молочной кислоты при этом равнялось 10—25 мг%. У животных, голодавших 24 часа, через 60—90 минут после впрыскивания 2 единиц инсулина при наличии гипогликемии в среднем из 5 опытов были установлены следующие числа: в виде гексозы 107 мг% (96,3—119,5), в виде фосфора 18% (17,1—20,0).

Это повышенное содержание гексозо-монофосфорной кислоты отсутствовало при предупреждении гипогликемических явлений одновременным подвозом сахара у животных, лишенных надпочечников, несмотря на гипогликемические явления. В связи с этим Кори считают, что это явление не зависит от недостатка инсулина, а является следствием влияния адреналина, выделяемого при гипогликемии в повышенном количестве.

По Кею и Робизону часть сахара, исчезающего из жидкой части крови, накопляется в кровяных тельцах в виде эфира фосфорной кислоты. Однако Керр не смог подтвердить эти наблюдения.

Во время инсулиновой -гипогликемии Лавачек[1] наблюдал
у собак резкое повышение количества эфира фосфорной кислоты
в крови.

Мы не будем здесь подробнее останавливаться на многочисленных
опытах с измельченными мышцами[2] или печенью[3]. Они не дали определен-
ных выводов об усилении образования эфира из глюкозы и фосфорной
кислоты. Бруш делает из своих опытов вывод, что инсулин активирует
образование фосфата гексозы из молочной кислоты и тем способствует
синтезу гликогена. Однако Хайков не мог подтвердить его важнейшие
данные.

Пока еще нет определенных данных о влиянии инсулина
на образование гексозного эфира фосфорной кислоты у живот-
ных с панкреатическим диабетом[4].

---

[1] Lawaczeck H., Klin. Wschr., 1859, 1925.
[2] Brugsch Th. и сотр., Biochem. Zschr., 158, 144, 1925; 175, 90,
1926;. Riesser O., Zschr. physiol. Chem., 161, 149, 1926; Bodnàr J. и
Tanko B., Biochem. Zschr., 210, 143, 1929.
[3] Brugsch Th. и сотр., Biochem. Zschr., 147, 117, 1924; 149, 24,
1924; 155, 459, 1925; 175, 90, 1926; 188, 147, 1927; Chaikoff I. L.,
Trans. roy. Soc. Canada, 27, 1925.
[4] См. также Virtanen A. I., Biochem. Zschr., 171, 76, 1926; Wes-
selkina.

### г) Переход сахара в неизвестные соединения

Меклод предполагал на основании своих старых работ, что после инсулина сахар отчасти переходит в вещества, которые не могут быть выявлены обычными аналитическими методами. Выше было уже указано, что опыты над балансом не подтверждают правильность этой гипотезы.

Если бы образовались значительные количества таких веществ, они должны были содержаться во фракциях остаточного углерода крови и тканевых жидкостей. Однако Лауфбергер[1] нашел, что количество остаточного углерода крови за вычетом углерода сахара у животных, отравленных инсулином, не повышено. Гичон[2] сообщает даже об уменьшении общего содержания углерода в крови после впрыскивания кролику инсулина, которое было значительно больше, чем это соответствовало бы снижению уровня сахара крови.

### д) Образование из сахара жиров и белков

До настоящего времени не удалось доказать, что под влиянием инсулина из сахара образуется жир, хотя теоретически это вполне возможно.

При опытах на мышах, получавших столько инсулина, что у них появлялись гипогликемические судороги, общее содержание жира в организме в основном не менялось[3]. Общее содержание жира несколько повышается в организме нормально питаемых крыс, получающих длительное время инсулин[4]. У децеребрированных кошек несколько увеличивается количество жира в мышцах и уменьшается количество жира печени; эти изменения отсутствуют при одновременной даче инсулина и сахара[5].

При остром отравлении инсулином количество жира в печени у мышей и кроликов не изменялось[6]. Только Тейс отметил повышение у кроликов нейтральных жиров при одновременном уменьшении количества липоидов печени. С другой стороны, Гейнер и Вагнер не только не обнаружили увеличения количества жиров в печени кроликов после небольших доз инсулина, но даже, наоборот, нашли уменьшение их.

Пока еще нельзя ответить на вопрос о превращении сахара в жир. Отсутствуют длительные опыты над балансом жиров у животных, вскармливаемых пищей, бедной жирами, и частью получающих лишь сахар, частью же сахар и инсулин.

---

[1] Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924.

[2] Gigon A., Schweiz. med. Wschr., 1126, 1924; 543, 968, 1925.

[3] Raper H. S. u. Smith E. C., J. of Physiol., 60, 41, 1924/25; см. также Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 6, 1929.

[4] Onahara K., Biochem. Zschr., 162, 51, 1925.

[5] Raper u. Smith.

[6] Dudley H. W. и Marrian G. Fr., Biochemic. J., 17, 435, 1923; Satoh, Theis E. R., J. of biol. Chem., 77, 75, 1928; Hepner J. u. Wagner O., Biochem. Zschr., 193, 187, 1928.

У собак, у которых сравнивалось содержание жиров в органах после восьмидневного откармливания гликогеном с одновременным впрыскиванием инсулина и без него, Зопп и Зельбах[1] установили уменьшение количества жира в печени и увеличение количества его в сердечной мышце и в скелетной мускулатуре. Во время инсулинового периода понизился уровень жира в крови.

Имеются указания[2] на то, что под влиянием инсулина повышается содержание жира в козьем молоке.

Преимущественно французские исследователи[3] считают возможным доказать, что под влиянием инсулина повышается количество так называемого сахара, связанного с белками, и падает уровень свободного сахара крови. Однако проверочные испытания многих авторов[4] не дали подтверждения правильности этой теории.

### Г. НОВООБРАЗОВАНИЕ САХАРА ПОСЛЕ ИНСУЛИНА

Несомненно имеются условия, при которых животный организм потребляет в единицу времени гораздо больше углеводов, чем это наблюдается в первые часы после впрыскивания инсулина, без того чтобы уровень сахара крови заметно понизился: назовем в первую очередь напряженную физическую работу. Организм следовательно должен быть способен восполнить использованный сахар из каких-либо резервов.

Лауфбергер[5] с особой настойчивостью указывал на то, что запасы углеводов в организме лишь на короткое время могут дать столько сахара, чтобы покрыть окисление в покоящемся, а тем более в работающем организме и поддержать уровень сахара на нормальной высоте.

У мышц общий запас углеводов равняется лишь 170 мг сахара на 100 г. Если же покрыть все расходы окисления одними только углеводами, ей необходимо будет примерно тройное количество сахара, т. е. около 560 мг на 100 г[6]. Без всяких дополнительных исследований обмена ясно, что при инсулиновой гипогликемии механизм снабжения сахаром должен быть заторможен. Если бы он продолжал работать безукоризненно, уровень сахара крови удерживался бы в пределах нормы несмотря на нагрузку составными частями гликогена и повышенное сгорание.

---

[1] Sopp J. W. u. Selbach H., Pfl. Arch., 231, 543, 1933.

[2] Bürger M. u. Rückert W., Zschr. physiol. Chem., 196, 169, 1931.

[3] Bierry H. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 615, 1924; Nitzescu I. I. a. Popescu-Inotesti C., там же, 536; Scott D. A. и Best C. H., Amer. J. Physiol., 68, 144, 1924.

[4] McCormick N. A. и сотр., J. of Physiol., 57, 234, 1923; Amer. J. Physiol., 63, 189, 1923; Staub и Fröhlich; по Staub H., Insulin, 2-е изд., 1925, (лит.).

[5] Laufberger V., Klin. Wschr., 264, 1924; Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924; см. также Caccuri S. e di Prisco L., Clin. med. ital., 63, 937, 1932.

[6] Best C. H. и сотр., Proc. roy. Soc. Lond., B. 100, 55, 1926.

Из опытов над животными, лишенными печени, видно, что дополнительное снабжение сахаром осуществляется в первую очередь печеночными клетками. Такие животные образуют из гликогена мышц лишь небольшие количества сахара; образование сахара из белков в мышечных клетках вообще не доказано.

В этом отделе мы таким образом должны исследовать следующие вопросы: каково влияние инсулина: а) на поступление сахара из запасов гликогена и гексозного эфира фосфорной кислоты организма и б) образование сахара из жиров и углеводов.

### а) Образование сахара из запасов гликогена и из гексозных эфиров фосфорной кислоты

Гликогенолиз в печени и мышцах после подвоза гликогена в дозах, вызывающих гипогликемию, находится под двумя противоположными влияниями.

Первое из них заключается в задержке расщепления гликогена, которое лучше всего может быть исследовано на печени. Правда, на печени холоднокровных[1] эта задержка расщепления гликогена не может быть доказана при орошении изолированного органа жидкостью, содержащей инсулин. Количество выделенного сахара в общем не изменяется в единицу времени. Это относится и к изолированной печени лягушек с панкреатическим диабетом. Однако если за день до иссечения печени впрыснуть этим животным инсулин, то образование сахара снижается до $^1/_3$—$^1/_5$ нормы.

Определение сахара, проведенное Молитором и Поллаком[2], в печени и печеночной крови теплокровных подтверждает задержку гликогенолиза во время действия инсулина. Для того чтобы избежать гипогликемии, содержание сахара в печени снижается до уровня сахара в печеночной крови даже при наличии достаточного количества гликогена в печени.

Задержка гликогена в печени при помощи инсулина особенно ясно выступает у млекопитающих[3], если поставить животных, получавших инсулин, в условия, благоприятствующие расщеплению гликогена в печени. Так например инсулин задерживает расщепление гликогена, вызванное адреналином. То же можно сказать о гликогенолизе в печени при удушье, которое повидимому родственно гликогенолизу под влиянием адреналина. Удушье снижало среднее содержание гликогена в печени с 8,9 на 3,8%, среднее же содержание гликогена после удушения кроликов, получавших инсулин, равнялось 5,47%. Инсулин задерживает также уменьшение количества гликогена в печени и мышцах после отравления цианистым калием[1]. Добавление инсулина в жидкость, питающую изолированную печень нормальных и диабетических животных, не вызывает уверенной зедержки расщепления гликогена[2], но и при этой установке опыта задерживается гликогенолиз под влиянием адреналина.

---

[1] Lesser E. J., Biochem. Zschr., 140, 437, 1923; Macleod J. J. R. u. Noble E., J. of Physiol., 33, 58, 1923; Issekutz B., Biochem. Zschr., 147, 264, 1924; Cori C. F. a. Buchwald K. W., J. of biol. Chem., 87, XXXVIII, 1930.

[2] Molitor H. u. Pollak L., Arch. f. exper. Path., 162, 488, 1931.

[3] Chaikoff I. L., Trans. roy. Soc. Canada, 83, 1925.

Резкая задержка расщепления гликогена отмечается в печени мышей, получивших инсулин за полчаса до удаления печени[3]. Гликогенолиз почти полностью задерживается (как из этих опытов, так и из других и главным образом из опытов Кори ясно, что для разрешения вопроса о задержке гликогенолиза инсулином необходимо обратить особое внимание на время[4]).

Резкую задержку гликогенолиза можно также установить на переживающих срезах из печени нормальных кроликов, а также нормальных или диабетических собак, если животным был впрыснут инсулин[5].

Вышеописанные опыты с удушением выяснили задержку инсулином гликогенолиза в мышцах; после удушья содержание гликогена в мышцах нормальных кроликов равнялось 0,39%, у получавших же инсулин—0,49%.

Ясное доказательство задерживающего влияния инсулина на гликогенолиз дают опыты над переживающим, функционирующим сердцем собаки[6]. Крюикшенк и Стертеп питали сердце в сердечно-легочном препарате кровью, уровень сахара в которой был ниже 0,1%; при этом одновременно с падением уровня сахара крови непрерывно снижалось содержание гликогена в сердечной мышце и дыхательный коефициент равнялся 1. Если же во время гипогликемии они добавляли инсулин, дыхательный коефициент падал. Сахар, исчезающий из крови, в бо́льшей мере синтезировался в гликоген, чем поступало углеводов из запасов гликогена в сердце. Таким образом инсулин сохранял запасы гликогена в сердце.

---

[1] Koyasako T., Fol. endocrin. jap., 6, 117, 1931.

[2] Bernhard F., Biochem. Zschr., 157, 396, 1925; Brugsch Th.
u. Horsters H., там же, 155, 459, 1925; Burn J. H. a. Marks H. P.,
J. of Physiol., 61, 497, 1926; Bornstein и сотр., по Bornstein A.,
Klin. Wschr., 681, 1924; срав. Bodo R. C. и сотр., Amer. J. Physiol.,
103, 5, 18, 1933.

[3] Siegel R., Klin. Wschr., 1069, 1655, 1929.

[4] Cori C. F., Physiolog. Rev., 11, 143, 1931; см. также Staub H.,
Handb. norm. path. Physiol., XVI; Correl, 11/1, 557, 1930; он же и.
Fränkel H., Der Weg zur rationellen Therapie, 67, Leipzig, 1933.

[5] Grafe E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 119, 91, 1927; 120, 359,
1927.

[6] Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 292, 1929; Cruickshank
E. W. H., Amer. J. Physiol., 90, 322, 1929; он же, J. of physiol., 76, 6P,
1932; 79, 2P, 1933; он же и Startup C. W., там же, 77, 365, 1933.

Небольшие дозы инсулина повидимому задерживают расщепление гликогена в изолированной центральной нервной системе лягушки[1]. У нормальных кроликов и у собак с панкреатическим диабетом инсулин не вызывает определенных изменений в диастатических свойствах крови[2].

Вышеописанные результаты многочисленных анализов печени и мышц, получавших инсулин в дозах, снижавших уровень сахара и даже вызывавших судороги, показывают, что в этих случаях как правило наступает резкое обеднение этих органов гликогеном. Сомнительно, возможно ли при определенных условиях непосредственное гликогенолитическое действие инсулина. Правда, анализы крови животных, которым инсулин вводился в воротную вену, подтверждают возможность прямого гликогенолитического действия инсулина, так как у этих животных до гипогликемии была гипергликемия[3]. Однако чистый кристаллизированный инсулин не вызывает первичной гипергликемии при введении в воротную вену.

Обеднение печени и мышц гликогеном несомненно является следствием снижения уровня сахара в крови. Несмотря на затруднение гликогенолиза уменьшение количества сахара в крови достаточно влияет на расщепление гликогена, для того чтобы мобилизовать резервные углеводы в мышцах и печени. Эти влияния распространяются на мышцы отчасти по нервным путям. Вышеописанная дезиннервация мышц, которая естественно прекращает их дрожание и судороги во время гипогликемии, защищает их также от потери гликогена[4]. Необычайно резкое обеднение гликогеном организма животных, погибших от инсулиновых судорог, является причиной быстрого трупного окоченения[5]. Эта мобилизация сахара во время гипогликемии несомненно противодействует влиянию инсулина.

---

[1] Winterstein H. u. Hirschberg E., Zschr. physiol. Chem., 159, 351, 1925.

[2] Kudrjawzewa A., Zschr. exper. Med., 44, 313, 1925; Markowitz J., Trans. roy. Soc. Canada, 141, 1925; он же и Hough H. B., Amer. J. Physiol., 75, 571, 1926; Reid E., J. of biol. Chem., 97, L., 1932; он же и сотр., там же, 99, 607, 615, 1933.

[3] Bürger M. u. Kramer H., Zschr. exper. Med., 65, 487, 1929; 67, 441, 1929; Collens W. S. a. Murlin J. R., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 485, 1929; Best C. H. и сотр., Proc. roy. Soc. Lond., B. 100, 32, 1926; см. тюке Aubertin E. et Trinquier E., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 583, 1933.

[4] Best и сотр., Baur H., Beitr. path. Anat., 83, 1, 1929.

[5] Baur H. и сотр., Münch. med. Wschr., 541, 169, 1924; Hoet J. P. a. Marks H. P., Proc. roy. Soc. Lond., B. 100, 72, 1926; Muthmann W., Zschr. exper. Med., 81, 13, 1932.

Удаление sympaticus[1], перерезка splanchnicus[2] и предварительная дача эрготамина[3] заметно усиливают действие инсулина на сахар крови; это несомненно связано с задержкой расщепления гликогена печени.

Барбур и его сотрудники[4] доказали, что тенденция к гликогенолизу резче выражена в печени, чем в мышцах (рис. 60). Это относится также к голодающим животным тех видов, у которых под влиянием инсулина уменьшается содержание гликогена в печени[5]. Содержание гликогена в сердце[6] остается высоким даже при наступлении инсулиновых судорог. Содержание гликогена в мозгу[7] у животных, отравленных инсулином, даже повышается.

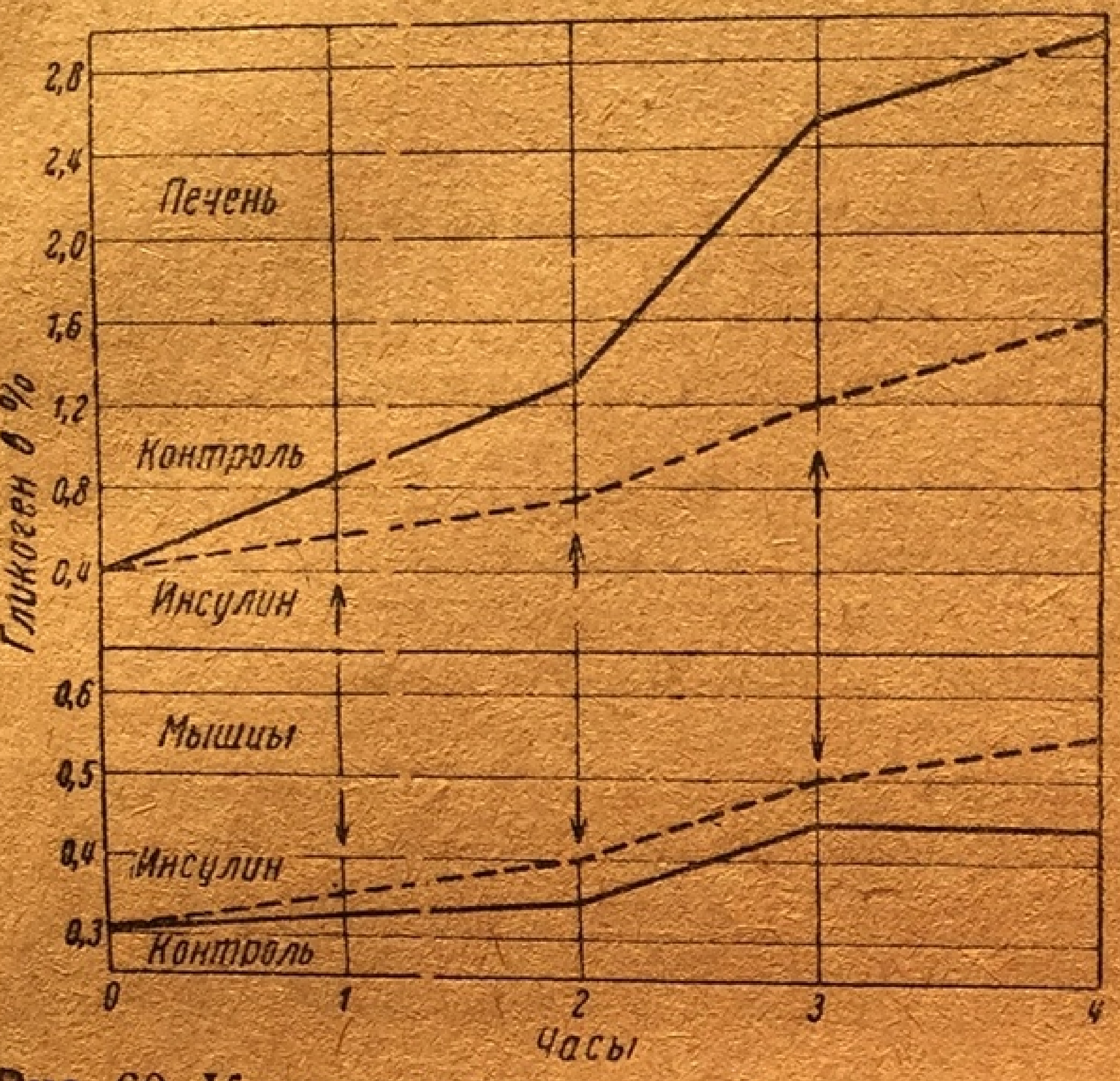


Рис. 60. Кормленные крысы. Влияние инсулина на гликоген печени и мышц. Кормление при времени. Повторная дача инсулина отмечена стрелкой. (Барбур и сотр.).

Так же как на гликогенолиз, инсулин повидимому действует и на расщепление гексозного эфира фосфорной кислоты. Однако число соответствующих опытов еще недостаточно, для того чтобы окончательно высказаться по этому вопросу.

Почки мышей, отравленных инсулином, хуже расщепляют гексозодифосфорнокислый натрий, чем почки здоровых мышей[8]. Инсулин, добавленный к измельченной ткани, однако не влиял на расщепление указанного соединения[1]. По Коллазо и его сотрудникам расщепление гексозного эфира фосфорной кислоты в мышцах морских свинок, отравленных инсулином, не задерживается, а возможно даже ускоряется[2]. После смерти от инсулиновых судорог мышцы очень бедны гексозными эфирами фосфорной кислоты; как и при гликогене, дезиннервация защищает от этих потерь[3].

---

[1] Dworkin S., Amer. J. Physiol., 98, 467, 1931; см. также Takato
G. u. Cuthblrt F. P., там же, 102, 614, 1932.

[2] Burn J. H. a. Marks H. P., J. of Physiol., 60, 131, 1925;
Rupp F. W. I, Zschr. exper. Med., 44, 476, 1925; Dresel K. u.
Omonsky F., там же, 55, 371, 1927; Sahuyn M. u. Blather-
wick N. R., J. of biol. Chem., 79, 443, 1928.

[3] Burn J. H., J. of Physiol., 57, 318, 1923; Magenta M. A. et
Biassotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 249, 1924; Corkill B.,
J. of Physiol., 75, 381, 1932; см. напротив—Abderhalden E. u. Wert-
heimer E., Pfl. Arch., 207, 222, 1925; см. также Ernst Z. u. Haintz
E., Zschr. Klin. Med., 119, 545, 1932; Högler F. u. Zell F., Zschr.
exper. Med., 86, 160, 1933.

[4] Barbour A. O. и сотр., Amer. J. Physiol., 80, 243, 1927.

[5] См. напр. Corkill B., Biochemic. J., 24, 779, 1930; Lawrence
R. D. u. McCance R. A., там же, 25, 570, 1931.

[6] Dudley H. W. a. Marrian G. Fr., Biochemic. J., 17, 435, 1923;
Haendel M. u. Munilla A., Biochem. Zschr. 212, 35, 1929.

[7] Takahashi K., Biochem. Zschr., 154, 444, 1924; Beyer G.,
там же, 206, 3, 1929.

[8] Barrenscheen K. H. u. Berger R., Biochem. Zschr., 189,
302, 1927.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что инсулин затрудняет пополнение исчезающего сахара из запасов гликогена печени и мышц; однако при выраженной инсулиновой гипогликемии воздействия, усиливающие расщепление гликогена, могут быть настолько значительны, что несмотря на это затруднение гликогенолиза значительные количества сахара могут быть мобилизованы из запасов гликогена.

### б) Образование сахара из белков и жиров

При определении основного обмена и дыхательного коефициента после инсулина выяснилось, что общее окисление вовсе не повышается или повышается лишь незначительно, дыхательный же коефициент повышается. Это повышение коефициента ясно выражено у животных с панкреатическим диабетом, особенно если вещества, подвергающиеся окислению, преимущественно принадлежат к жирам и белкам. Эти факты позволяют с уверенностью утверждать, что инсулин уменьшает образование сахара из белков и жиров. Задержка белкового обмена после инсулина может быть истолкована как выражение задержки образования сахара из белка.

## Д. ЖИРОВОЙ ОБМЕН

Выше уже было сказано, что влияние инсулина во всем организме и печени нормальных животных невелико и не совсем определенно. Гораздо яснее влияние инсулина на жировой обмен животных, у которых вследствие обеднения печени гликогеном жир организма переместился в печень. У собак с панкреатическим диабетом жир крови в течение очень короткого времени уменьшается и жировые запасы печени исчезают. Так например Бантинг[4] и его сотрудники нашли у диабетических собак, получавших инсулин, лишь 2,2—7,4% жира в печени, в то время как печени диабетических собак, не получавших инсулина, содержали 9,9—14,1%. Одновременно уровень жира в крови снизился с 1 до 0,5—0,3%. У собак с панкреатическим диабетом, которых наблюдал Хотта, печень содержала 17—20% жира; под влиянием инсулина количество жира упало до 2,4—7,2%, количество жира в скелетной мускулатуре не подверглось при этом определенным изменениям. Фракция ненасыщенных жирных кислот в общем жире печени и крови при этом увеличилась (подвоз виноградного сахара без инсулина снижал в опытах Хотта содержание жира в печени диабетических собак до 9—10%).

---

[1] Toenniessen E. u. Fischer W., Zschr. physiol. Chem., 161, 254, 1926; Forrai E., Biochem. Zschr., 189, 150, 155, 1927.

[2] Collazo J. A. и сотр., Klin. Wschr., 323, 1924.

[3] Hoet J. P. a. Marks H. P., Proc. roy. Soc. Lond., B. 100, 72, 1926.

[4] Banting F. G. и сотр., Trans. roy. Soc. Canada, Sekt. v., 16, 39, 1922; Allen F. N. и сотр., Brit. J. exper. Path., 5, 75, 1924; Nitzescu I. I. et Cosma J., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 538, 1924; Chaikoff I. L. и сотр., Amer. J. Physiol., 74, 36, 1925; Morimoto M., Pfl. Arch., 219, 733, 1928; Tangl H., Biochem. Zschr., 241, 85, 1931; Hotta S., Tohoku J. exper. Med., 20, 79, 1932.

Содержание липоидов в крови диабетических животных также снижается. Количество жира в сердце остается высоким.

Французские авторы приписывают легким способность расщеплять жир; удаление поджелудочной железы повидимому уничтожает эту способность, а впрыскивание инсулина восстанавливает ее[1].

У животных, отравленных флоридзином, подвоз инсулина будто также устраняет жировую инфильтрацию печени[2].

Необходимо еще проверить, справедливо ли предположение Вертгеймера, согласно которому исчезнувший жир превращается в углеводы. Дело в том, что у крыс, кормленных жиром, инсулин препятствует накоплению гликогена в печени[3].

Липемия, возникающая вследствие недостатка витаминов, исчезает после подвоза инсулина[4]. Однако инсулин повидимому не может устранить ожирение печени у кроликов, отравленных фосфором[5].

Пониженное вовлечение жиров в окислительные процессы организма способствует отложению их в местах нормального накопления жира. Исхудавшие диабетические животные после подвоза инсулина снова жиреют. Выше уже было указано, что по вопросу об отложении жира у нормальных животных имеется лишь мало наблюдений[6].

Содержание липоидов в крови нормальных животных мало меняется после инсулина[7]. Мутность плазмы, наблюдаемая у кроликов, получавших долгое время холестерин, исчезает и уровень холестерина крови падает[1].

---

[1] Nitzescu I. I. et Benatato G., C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 71, 74, 1924; Haldane J. B. S. и сотр., J. of Physiol., 59, 193, 1924/25.

[2] Wertheimer E., Pfl. Arch., 213, 280, 287, 298, 1925; Möbius D., Pfl. Arch., 224, 511, 1930; см. прот. Hawley E. E., Amer. J. Physiol., 101, 185, 1932.

[3] Burn J. H. a. Ling W., J. of Physiol., 65, 191, 1928; Kapeller-Adler R. u. Rubinstein M., Biochem. Zschr., 248, 196, 1932.

[4] Bickel A. u. Collazo J. A., Dtsch. med. Wschr., 1408, 1923; см. также Onahara K., Biochem. Zschr., 163, 51, 1925.

[5] Arndt H. J. u. Greiling E., Virch. Arch., 267, 243, 1928.

[6] См. тоже Schur H., Klin. Wschr., 529, 1929; Endokrinol., 5, 282, 1929; Raab W., Wien. Arch. inn. Med., 17, 439, 1929; Sano B., Trans. jap. path. Soc., 17, 176, 1929; Löw A. u. Krčma A., Biochem. Zschr., 206, 360, 1929; Klin. Wschr., 584, 1932.

[7] Turkewitsch L. M., Arch. f. exper. Path., 144, 55, 1929; Goldblatt M. W., Biochemic. J., 24, 1199, 1930; Chamberlain E. N., J. of Physiol., 70, 441, 1931; Löw u. Krčma.

Повышенное содержание липоидов крови при урановом нефрите[2] и при отравлении цианистым калием[3] снижается после дачи инсулина.

Разнообразные формы повышенного образования кетоновых тел, наблюдаемые при обеднении печени гликогеном, не могут быть устранены дачей инсулина. Это особенно относится к образованию кетоновых тел при панкреатическом диабете[4].

Содержание ацетуксусной и β-оксимасляной кислоты в крови диабетических собак начинает снижаться уже в течение первого часа после впрыскивания инсулина и достигает очень низкого уровня через 3—4 часа (рис. 59). Под влиянием инсулина уменьшается или совсем прекращается выделение кетоновых тел в мочу. Инсулин уменьшает также образование ацетоновых тел в переживающей печени диабетических кошек[5].

Кроме того инсулин прекращает кетонурию животных, отравленных флоридзином[6]. Голодная кетонурия[7], накопление кислот при некоторых экспериментальных инфекциях и при почечной недостаточности устраняются инсулином[8].

При протекании через нормальную печень инсулин также снижает образование ацетоновых тел[9].

Инсулин повидимому не влияет на сжигание ацетоновых тел; подвоз инсулина не ускоряет исчезновение ацетуксуснокислого натрия, введенного в кровяное русло кошек, лишенных почек[10].

Следующее наблюдение подтверждает, что инсулин действует антикетоногенно непосредственно, а не путем восполнения запасов гликогена в печени: выше было уже упомянуто, что инсулин препятствует отложению гликогена в печени крыс, кормленных жиром. После впрыскивания инсулина этим животным у них вследствие обеднения печени гликогеном устанавливается кетонурия[11].

---

[1] Arndt H. J., Arch. f. exper. Path., 119, 254, 1927; см. также Remesow J. u. Matrossowitsch D., Zschr. exper. Med., 77, 87, 1931.

[2] Mauriac P., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 54, 1931.

[3] Kubo S., Fol. endocrin. jap., 7, 169, 1931.

[4] Banting F. G. и сотр., Proc. roy. Soc. Canada, Sekt. V, 16, 43, 1922; Chaikoff I. L. и сотр., там же, 63, 1925; Amer. J. Physiol., 74, 36, 1925; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 25, 212, 1927; Soskin S. a. Campbell W. R., Amer. J. Physiol., 90, 524, 1929; Macleod J. J. R., Lancet, 2, 383, 1930.

[5] Burn J. H. a. Marks H. P., J. of Physiol., 61, 497, 1926.

[6] Ringer M., J. of biol. Chem., 58, 483, 1923/24; Möbius W., Pfl. Arch., 224, 511, 1930.

[7] Osata Sh., Zschr., exper. Med., 51, 488, 1926; Maignon F. u. Knithakis, E., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 604, 1929; Behre J. A., J. of biol. Chem., 92, 679, 1931.

[8] Osata.

[9] Laufberger V., Zschr. exper. Med., 42, 570, 1924; см. прот. Raper H. S. u. Smith E. C., J. of Physiol., 62, 17, 1926.

[10] Burn J. H., J. of Physiol., 60, Proc. XVI, 1925.

[11] Burn J. H. u. Ling H. W., J. of Physiol., 65, 191, 1928; см. к этому Goldblatt M. W. a. Ellis R. W. B., Biochemic. J., 25, 221, 1931.

## Е. БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН

Выше мы уже упоминали о том, что у животных-диабетиков расщепление белков обычно повышено; подвоз инсулина вызывает значительное ограничение этого расщепления[1] (табл. 34). Выделение азота резко сокращается.

При этом в крови понижается содержание остаточного азота, мочевины и аминокислот. Однако инсулин повидимому лишь мало влияет на обмен мочевой кислоты и креатинина у диабетических животных[2].

*Таблица 34 (по Фалькенгаузену)*

| Собака 14,2 кг | В суточной моче | | | В крови | |
|---|---|---|---|---|---|
| | общего азота г | амино-азота г | сахара г | остаточного азота мг% | амино-азота мг% |
| 1-й день: удаление поджелудочной железы | | | | | |
| 2-й день . . . . . . . . | 7,99 | 0,105 | 25,0 | 63 | 10,7 |
| 3-й » . . . . . . . . | — | — | 35,2 | 50 | 10,0 |
| 4-й » . . . . . . . . | 7,34 | 0,107 | 21,5 | 52 | 10,7 |
| Начиная с 5-го дня, ежедневно 3 раза в день по 5 единиц инсулина подкожно | | | | | |
| 5-й день . . . . . . . . | 8,31 | 0,105 | 21,0 | 42 | 8,7 |
| 6-й » . . . . . . . . | 4,54 | 0,093 | 10,3 | 44 | 8,7 |
| 7-й » . . . . . . . . | 3,26 | 0,089 | 4,2 | 42 | 8,7 |

Инсулин ограничивает расщепление белков и понижает выделение азота в мочу и у животных с флоридзиновым диабетом[3]. Данные о влиянии инсулина на количество азота в моче нормальных животных противоречивы: по некоторым исследователям оно несколько снижается[4], другие нашли увеличение выделения[1], третьи же не обнаружили никаких изменений[2]. Причины этого разнобоя повидимому лежат в различном состоянии упитанности подопытных животных и в различной дозировке инсулина[3].

---

[1] McCarthy E. R. a. Olmsted H. C., Amer. J. Physiol., 65, 252, 1923; Paulesco N. C., Arch. internat. Physiol., 17, 85, 1921; Falkenhausen M., Arch. f. exper. Path., 109, 249, 1925; Takeuchi S., Tohoku J. exper. Med., 10, 388, 1928; Silberstein F. и сотр., Biochem. Zschr., 213, 340, 1929; Soskin S. u. Campbell W. R., Amer. J. Physiol., 1929; Ralli E. P. a. Tiber A. M., J. of Pharmacol., 57, 451, 1929.

[2] Takeuchi, Silberstein и сотр.

[3] Nash Th. P., jr., J. of biol. Chem., 58, 453, 1923/24; Ringer M., там же, 483; Gaebler O. H., там же, 63, LI, 1925; Simmich H., Zschr. exper. Med., 48, 119, 1926; см. против—Cori C. F., J. of Pharmacol., 23, 99, 1924.

[4] Macleod J. J. R. u. Allan F. M., Trans. roy. Soc. Canada, 17, 47, 1923; Kudrjawzewa A., Zschr. exper. Med., 44, 313, 1925;

Это подтверждается длительными опытами Обертена и Молларэ[4] над собаками с азотным равновесием. Небольшие дозы инсулина вызывали при соответствующем питании задержку азота, большие же—повышенное выделение. Увеличение дозы инсулина и понижение запасов гликогена в организме (например путем недокармливания) способствовало выделению азота. С другой стороны, действие больших доз инсулина может быть парализовано дачей соответствующих количеств сахара.

При анализе крови[5] как правило обнаруживают понижение остаточного азота и особенно азота аминокислот; азот аминокислот может снизиться на 30%. Люк и его сотрудники нашли например у кролика в среднем падение азота аминокислот с 9,8 на 6,5 мг% в течение нескольких часов. Это падение не зависит от появления гипогликемических судорог. Содержание аминокислот несколько снижается и во всем организме крыс, получающих инсулин; содержание же мочевины несколько повышается[6].

О судьбе исчезающих аминокислот ничего не известно. Предположение об образовании из них сахара является ничем не подтвержденной гипотезой. Скорее можно думать о повышении синзеза белков. Однако при гистологическом исследовании печеночных клеток не удалось обнаружить увеличенного накопления белков[7].

---

Milhorat A. T. u. Chambers W. H., J. of biol. Chem., 77, 595. 1928; Tasaka S., Fol. endocrin. jap., 6, 69, 1930; Ogawa T., Fol, endocrin. jap., 7, 7, 1931.

[1] Nash Th. P., jr., J. of biol. Chem., 58, 453, 1923/24; Sokhey S. S. a. Allan F. M., Biochemic. J., 18, 1170, 1924; Labbé H. et Théodoresco B., C. r. Acad. Sci., Paris, 180, 1438, 1925; Courtine E., Thèse de Paris, 1928; Collazo J. A. u. Haendel M., Dtsch. med. Wschr., 1546, 1923; Taubmann C., Arch. f. exper. Path., 132, 124, 1928; см. также Polonowski M. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 1252, 1931.

[2] Goldblatt M. W. a. Ellis R. W. B., Biochemic. J., 25, 221, 1931.

[3] Wada H., Biochem. Zschr., 171, 218, 1926; Taubmann, Aubertin E. et Mollaret J., C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 177, 1932.

[4] Aubertin et Mollaret, цит. стр. 353, сноска 5.
7, 268, 1926; Luck
[5] Tashiro K., Tohoku J. exper. Med.,
J. Л. и сотр., J. of biol. Chem., 77, 151, 1928; Kerr St. E. u. Kriko-
rian V. H., J. of biol. Chem., 81, 421, 1929; Bischoff Fr. u. Long
M. L., J. of biol. Chem., 84, 629, 1929; Goldblatt M. W., Biochemic.
J., 24, 1199, 1930.

[6] Kiech C. V. u. Luck J. M., J. of biol. Chem., 78, 257, 1928.

[7] Paschkis K., Klin. Wschr., 1293, 1929.

*Таблица 35 (по Обертену и Молларэ)*

**Собака 9,3 кг; питание—80 г мяса, 55 г бисквита, 15 г жира, 2 г поваренной соли. Ежедневное потребление N=3,783 г**

| Периоды в днях | Ежедневная доза инсулина в единицах | Суточное выделение N | Баланс |
|---|---|---|---|
| 7 | — | 3,547 | + 0,236 |
| 7 | 5 | 3,212 | + 0,571 |
| 7 | 8 | 3,592 | + 0,191 |
| 7 | 15 | 3,245 | + 0,538 |
| 7 | 30 | 3,322 | + 0,461 |
| 30 | 0 | 3,559 | + 224 |
| 7 | 15 | 3,804 | —0,021 |
| 7 | 15 | 3,761 | + 0,022 |
| 7 | 30 | 4,067 | — 284 |
| 3 | 60* | 2,830 | + 1,953 |

* К пище было добавлено 150 г сахара.

Инсулин несколько увеличивает выделение аллантоина собаками[1]; выделение креатинина кроликами несколько уменьшается[2].

Расщепление белков при аутолизе печени несколько уменьшается, если до удаления печени животным был впрыснут инсулин. С другой стороны, добавление инсулина к измельченной печеночной ткани не влияет на аутолитический распад белков[3].

После впрыскивания инсулина повышается содержание глютатиона в печени, мышцах и крови[4]. Соответственно с этим в крови повышается содержание серы[5]. Имеются указания на то, что при впрыскивании инсулина во время мышечной работы содержание амиака в крови ниже, чем без инсулина[6]. Содержание амиака в мозгу (кролик) и печени (мышь) снижается после больших доз инсулина[1]. В срезах из печени кроликов, получавших предварительно инсулин, отщепляется меньше амиака[2].

---

[1] Taubmann G., Arch. f. exper. Path., 132, 124, 1925.

[2] Kudrjawzewa A., Zschr. exper. Med., 44, 313, 1925.

[3] Simon A. u. Weiner P., Biochem. Zschr., 207, 319, 1929.

[4] Rubino P. и сотр., Rev. Asoc. méd. argent., 41587, 1928; Zunz E., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 223, 1931; он же, Arch. internat. Physiol., 35, 65, 1932; Collazo J. A. u. Pi-Suner Bayo C., Biochem. Zschr., 238, 335, 1931; см. против—Sasaki T., Fol. endocrin. jap., 6, 25, 1930/1931.

[5] Cahane M., C. r. Soc. Biol., Paris, 110, 644, 1932.

[6] Schwarz H. u. Taubenhaus M., Biochem. Zschr., 236, 474, 1931.

После инсулина в крови нормальных и диабетических животных[3] количество муравьиной кислоты повышается. Содержание оксаловой кислоты уменьшается[4].

Инсулин не влияет на соединения хлоралгидрата с гликуроновой кислотой[5]. Наряду с этим выделение гликуроновой кислоты несколько повышается после кормления бензойной кислотой[6].

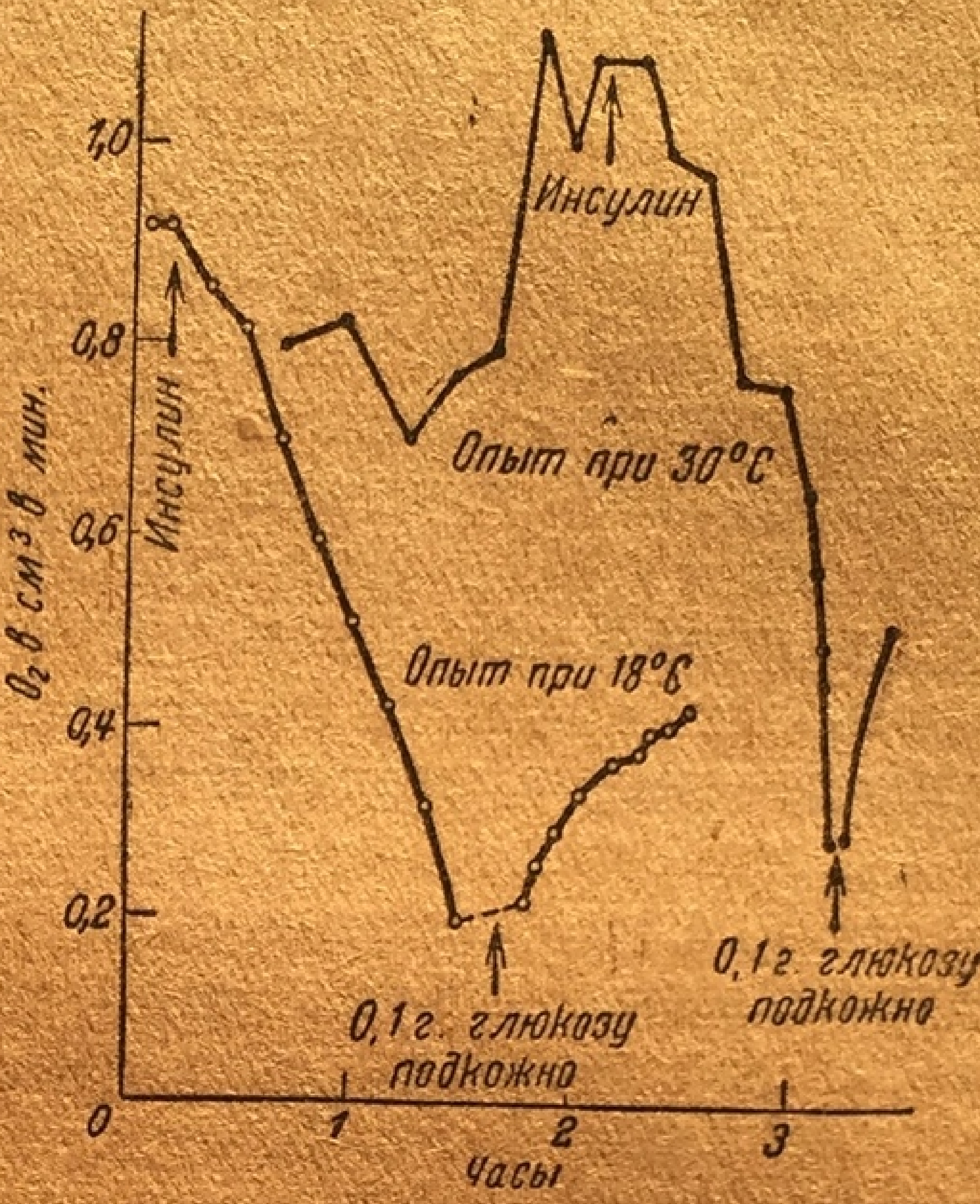


Рис. 61. Мыши. Влияние инсулина на потребление кислорода. В обоих опытах впрыскивалось под кожу по 0,2 мг инсулина (Дедлей, Ледло, Треван и Бук).

Одновременная дача инсулина и сахара энергично защищает против отравления синильной кислотой. Повидимому это зависит от повышенного отщепления диоксиацетона, обладающего высоким антитоксическим действием против синильной кислоты[7].

## Ж. ОСНОВНОЙ ОБМЕН, ОКИСЛЕНИЕ

Инсулин снижает до нормы основной обмен диабетических животных, который обычно повышен[8]. С другой стороны, в опытах Борнштейна и его сотрудников[9] над двумя собаками с панкреатическим диабетом потребление кислорода после дачи инсулина не подверглось определенному изменению (оно несколько повысилось с 46,1 см³ в минуту на 48,9 или с 35,9 на 37,9). Ринг и Гемпел[10] лишь в части случаев получили у панкреатических кошек понижение обмена веществ.

Данные о влиянии инсулина на потребление кислорода или выделение углекислоты нормальными животными противоречивы. С одной стороны, имеются указания, согласно которым во время гипогликемического инсулинового шока наблюдаются чрезвычайно резкие понижения газового обмена[1]. Так например у мышей обмен может снизиться более чем до половины нормального уровня. Подвоз сахара одновременно с исчезновением гипогликемических явлений может вызвать и восстановление обмена.

---

[1] Они же, там же, 239, 201, 1931; Schwarz H. и. Didold H., там же, 251, 190, 1932.

[2] Grafe E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 119, 91, 1927.

[3] Viale G., Arch. ital. de Biol., Pisa, 74, 131, 1924.

[4] Loeper M. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 589, 1931.

[5] Matsumoto A., Acta Scholae med. Kioto, 10, 271, 1928.

[6] Ishii R. и сотр., Fol. jap. pharmacol, 9, 1, 1929; Koyasako T., Fol. endocrin. Jap., 6, 110, 1931; Quick A. J., J. of biol. Chem., 98, 537, 1932.

[7] [1] Forst A. W., Arch. f. exper. Path., 128, I, 1928; см. также Koyasako T., Fol. endocrin. jap., 6, 117, 1931.

[8] Hédon L., C. r. Acad. Sci., Paris, 178, 146, 1924; Arch. internat. Physiol., 29, 175, 1927.

[9] Bornstein A. и сотр., Zschr. exper. Med., 43, 376, 1924.

[10] Ring G. C. a. Hampel C. W., Amer. J. Physiol., 102, 460, 1932.

Однако другие исследователи обнаружили повышение окисления во время гипогликемических явлений, вызванных инсулином[2]. В настоящее время еще не может быть выяснено, почему энергия окисления так различна у животных исследованных во время инсулинового шока.

В первой фазе после впрыскивания больших количеств инсулина или после небольших доз инсулина или наконец после одновременной дачи инсулина и сахара, словом при отсутствии гипогликемического шока, не наблюдалось специфической картины потребления кислорода или выделения углекислоты[3]. Здесь нет нужды останавливаться на отдельных опытах, из которых явно вытекает следующее: если после инсулина и наблюдается повышение окисления, то оно лишь незначительно. Поэтому если, как было сказано выше, инсулин вызывает повышенное окисление углеводов, то это повышенное сгорание углеводов должно быть связано с соответствующим понижением окисления жиров и белков.

Этот факт особенно ясно подтверждается опытом Буккерта и Страйкера. Они вливали в вены кролика по 4 г виноградного сахара и 3 единицы инсулина на 1 кг в 1 час. Через 2 часа наступало легкое снижение уровня сахара крови. Если бы этот влитый сахар сжигался без ограничения других окислительных процессов, теплоотдача должна была бы повыситься с 0,093 до 0,593 калории в 1 минуту; между тем она повысилась в действительности лишь на 11%. При анализе разницы содержания кислорода в артериальной и венозной крови бедра не было установлено повышения окисления несмотря на повышенное потребление сахара[1].

---

[1] Dudley H. W. и сотр., J. of Physiol., 57, XLVII, 1923 (мыши,
морские свинки); см. также Lesser E. J., Biochem. Zschr., 153, 39,
1924; Bissinger E. и он же, там же, 168, 398, 1926 (мыши); Mat-
ton M., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 361, 1924 (кролики); Biedl A., Quart.
J. exepr. Physiol., 1923, добав. 59; Tsubura Sch., Biochem. Zschr., 149,
40, 1924 (собаки).

[2] Dickson B. R. и сотр., Quart. J. exper. Physiol., 14, 123, 1924
(собаки); Macleod J. J. R., Kohlehydratstoffwechsel und Insulin,
Berlin, 1926 (собака); Taylor A. C. a. Olmsted J. M. D., Amer. J.
Physiol., 73, 17, 1926 (кошки); Shinobe S., Fol. endocrin. jap., 7, 40,
1931 (крысы); см. тоже Goldblatt M. W. и Ellis R. W. B., Bio-
chemic. J., 25, 221, 1931.

[3] Biedl, Dickson и сотр. Macleod; Tsubura; Lesser;
Bissinger; он же и Staub H., Klin. Wschr., 2139, 1923 (собака);
Cabbe E., там же, 1321 (крысы); Krogh A., Dtsch. med. Wschr.,
1321, 1923 (кролики); Weiss R. u. Reiss M., Zschr. exper. Med.,
38, 496, 1923 (крол. под наркозом); Laufberger V., Zschr. exper.
Med., 42, 570, 1924 (крысы, кролики, собаки); Arnovlyévitch M.
et Schmidt E., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 788, 1924 (кролик под нарко-
зом); Bouckaert J. P. et Stricker W., там же, 100, 102 (кролики).
Heiymans C. u. Matton M., Arch. internat. Pharmacodynamie, 29;
311, 1924; Hawley E. E. a. Murlin J. R., Amer. J. Physiol., 72, 224,
1925; 75, 107, 1925 (кролики); Hédon L. et Barbeau A., C. r. Sos.
Biol., Paris, 93, 1344, 1925 (кролики); Chaikoff I. L. a. Macleod J. J. R.,
J. of biol. Chem., 73, 725, 1927 (кролики); Förstner E., Biochem.
Zschr., 194, 422, 1928 (собаки); Cori C. F. u. Cori G. T., Biochem. Zschr.,
206, 39, 1929 (крысы); Cruickshank E. W. H. a. Startup C. W.,
J. of Physiol., 77, 365, 1933 (собаки, кошки).

Инсулин не действует на теплообразование в сокращающихся скелетных мышцах лягушки ни в анаэробной, ни в аэробной фазе[2]. Мейергоф[3] также не отмечал изменения потребления кислорода в изолированной мышце лягушки; Бругш и его сотрудники не обнаружили повышения окисления после инсулина в измельченных мышцах морской свинки[4]. Тот же отрицательный результат получили Графе и его сотрудники, а также другие авторы при исследовании потребления кислорода в изолированных кусочках диафрагмы[5]. С другой стороны, при определенных условиях Такане[6] на том же материале наблюдал повышение окисления после инсулина.

По Альгрену[7] инсулин повышает потребление кислорода в измельченных мышцах лягушки при добавлении сахара в большей мере, чем один только сахар. По его данным инсулин без добавления глюкозы недействителен. Повышение окисления в измельченных мышцах, сердце, мозгу и почках лягушек и теплокровных, измеренное методом метиленовой синьки[8], проявилось лишь в присутствии глюкозы или глицерина; удивительно, что это повышение наблюдалось лишь при крайних разведениях инсулина (10—15), в то время как высокие концентрации инсулина удлиняли время обесцвечивания синьки. Таким образом из этих опытов вряд ли можно сделать какие-либо выводы о влиянии инсулина на окисление в пределах, представляющих физиологический интерес.

---

[1] Kimura K. a. Takahashi H., Tohoku J. exper. Med., 10, 215, 1928.

[2] Azuma R. a. Hartree W., Biochemic. J., 17, 875, 1923.

[3] Meyerhof по Takane H., Biochem. Zschr., 171, 403, 1930; Rothschild P., там же, 217, 365, 1930.

[4] Brugsch Th. и сотр., Biochem. Zschr., 158, 144, 1925; 164, 207, 1925.

[5] Grafe E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 119, 91, 1927; Baltzer A., Grafe E. u. Partsch F., там же, 120, 359, 1926; Reinwein H. u. Singer W., Biochem. Zschr., 197, 152, 1928; Paasch G. u. Reinwein H., там же, 211, 468, 1929; см. также Meyerhof O. u. Lohmann K., там же, 171, 381, 1926.

[6] Takane H., Biochem. Zschr., 171, 403, 1926.

[7] Ahlgren G., Skand. Arch. Physiol., 47, 271, (Berl. u. Lpz.), 1925; там же, Suppl. Bd. Klin. Wschr., 667, 1158, 1222, 1924; см. также Blix C., Skand. Arch. Physiol., 47, 295 (Berl. u. Lpz.), 1925; Euler U. v., Arch. f. exper. Path., 217, 699, 1927; Holboll Sv. A., Skand. Arch. Physiol., 48, 225, (Berl. u. Lpz), 1926; Nitzescu I. u. Cosma S. S., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 1077, 1924; Euler U. v., Skand. Arch. Physiol., 59, 123, (Berl. u. Lpz.), 1930 (лит.).

[8] Ahlgren; Blix; v. Euler.

При помощи нитроредукционного метода[1] удалось доказать некоторое повышение восстановительной энергии мышц холодно- и теплокровных после инсулина. Однако это действие сами исследователи не склонны считать специфическими. Инсулин не повышает потребления кислорода изолированным сердцем лягушки[2]. В опытах Берна и Деля образование углекислоты изолированным сердцем диабетических животных[3], правда, увеличивалось, но далеко не в соответствии с повышенным выделением сахара. Пезерико отрицает даже всякое закономерное повышение потребления кислорода после инсулина (потребление кислорода без инсулина в среднем равнялось 2,10 см³ на 1 г в час; после инсулина—2,04 см³). Продукция углекислоты сердцем диабетической собаки в сердечно-легочном препарате[4] после инсулина резко повышалась. Потребление же кислорода увеличивалось едва заметно. Инсулин вызывает и в нормальном переживающем сердце[5] лишь самое незначительное повышение окисления. В опытах Крюикшенка и Стертена на сердечно-легочном препарате собаки повышение потребления кислорода, вызываемое инсулином, было значительно меньше, чем повышение, возникающее вследствие добавления сахара: так например потребление $O_2$ поднялось с 4 см³ на 1 г сердечной мышцы в час до 4,37 см³ (т. е. на 10,5%), в то время как уровень сахара в крови поднялся с 0,1 на 0,15%. Введение 10 единиц инсулина вызвало лишь дальнейшее повышение до 4,55 см³ (3,8%).

Наконец нужно еще упомянуть, что инсулин понижает потребление кислорода переживающим эпидермисом и увеличивает потребление среза плаценты[6].

В целом можно сделать вывод, что инсулин ни в организме животного, ни визолированныхтканях не вызывает регулярного или значительного повышения окисления.

При исследовании окисляемости определенных веществ также обычно
не наблюдалось повышающего действия инсулина. Так, алкоголь и аце-
тон не подвергались более быстрому сжиганию, так как их ядовитость
после инсулина не уменьшалась[7]. Фенол, гидрохинон и резорцин хуже
окисляются после инсулина[8]. Выше мы уже упоминали, что инсулин не

---

[1] Born J. u. Ivànovics G., Biochem. Zschr., 173, 190, 1926.
[2] Eismayer G. u. Quincke H., Zschr. Biol., 90, 57, 1930.
[3] Burn J. H. a. Dale H. H., J. of Physiol., 58, 164, 1924; Peserico
E., Arch. di Fisiol., 23, 488, 1925.
[4] Cruickshank E. W. H., J. of Physiol., 79, 2 P., 1933.
[5] Peserico; Visscher M. B. и сотр., J. of Phisyol., 62, 341,
1927; Bayliss L. E. и сотр., там же, 65, 33, 1928; Cruickshank
E. W. H., J. of Physiol., 76, 6 P., 1932; он же и Startup C. W., J. of
Physiol., 77, 365, 1933.
[6] Wohlgemuth J., Dtsch. med. Wschr., 816, 1928.
[7] Hirschfelder A. D. a. Maxwell H. C., Amer. J. Physiol.,
70, 520, 1924.
[8] Wyss F., по Ner. Physiol., 35, 699, 1926; см. против—Shingu S.,
Fol. endocrin. jap., 8, 18, 1932.

ускоряет сжигания ацетуксусной кислоты. Молочная кислота, впрысну-
тая мышам в виде соли, исчезает после инсулина так же быстро, как в нор-
ме, ясно, что ее окисление не усиливается[1] (было бы совершенно невероят-
но, чтобы усиленное окисление маскировалось одновременной задержкой
ресинтеза части кислоты в гликоген). Имеется сообщение, что муравьиная
кислота, впрыснутая в виде натриевой соли, под влиянием инсулина сжи-
гается в несколько большем объеме, чем обычно[2].

У нормальных животных после инсулина не изменяется количество углекислоты, выделяемой с мочой, т. е. избегнувшей окисления; этот факт говорит против общего повышения окислительной способности организма под влиянием инсулина[3] (с другой стороны, у авитаминозных собак инсулин понижает количество неокисленного углерода в моче и выделение молочной кислоты)[4].

## 3. ПРОЧИЕ ВЛИЯНИЯ ИНСУЛИНА

**1. Водный и солевой обмен**. Очень многочисленные работы пытались определить влияние инсулина на концентрацию крови, т. е. на содержание в ней сывороточного белка, гемоглобина, на ее осмотическое давление и вязкость, для того чтобы получить представление о влиянии инсулина на водный обмен организма. Результаты этих опытов противоречивы. Отчасти после впрыскивания инсулина обнаруживали значительное разжижение крови, отчасти же сгущение и повышение вязкости. Некоторые авторы не наблюдали никаких изменений[5]. Необходимо еще подробнее изучить, определяют ли количественные моменты направление перехода воды из крови в ткани и обратно. У диабетических животных инсулин по мере уменьшения гликозурии уменьшает также и количество мочи. У нормальных животных обычно отмечается небольшое повышение мочеотделения[1]. Инсулин уменьшает содержание воды в лимфе нормальных и диабетических животных, выведенной через фистулу[2].

---

[1] MacGrath, по Lesser E. J., Arch. f. exper. Path., 128, Verh. Ber., 28, 1928; см. также Fukui T., Fol. endocrin. jap., 8, 50, 1932.

[2] De Lucia P., по Ber. Physiol., 54, 62, 1930.

[3] Wada H., Biochem. Zschr., 171, 218, 1926.

[4] Bickel A. u. Kauffmann-Cosla, там же, 166, 251, 1925; Rosenwald L., там же, 168, 324, 1926.

[5] Kay H. D. a. Smith W., J. of Physiol., 59, LXXXIV, 1924/25;
Haldane J.B. S. и они же, там же, 139; Olmsted J. M.D. u. Tay-
lor A. C., Amer. J. Physiol., 69, 142, 1924; Drabkin D. L. u. Ed-
wards D.J., там же, 70, 273, 1924; они же и H. Shilkret, там же,
83, 141, 1927; Drabkin H. D., J. of Physiol., 60, 155, 1925; Dick-
son B. R. и сотр., Quart. J. exper. Physiol., 14, 123, 1924; Best C. H.
a. Ridout. J. H.J. of biol. Chem., 63, 197, 1925; Hamilton W. F. и
сотр., J. of Pharmacol., 24, 335, 1924; Levine V. E. a. Kolars I. I.,
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 169, 1925; Vollmer H. a. Sereb-
rijski J., Biochem. Zschr., 158, 366, 1925; Yamaguchi P., Tohoku
J. exper. Med., 9, 551, 1927; Banting F. G. a. Best C. H., Amer.
J. Physiol., 59, 479, 1922; Kurokawa T., там же, 10, 64, 1928; Ta-
keuchi S., там же, 11, 568, 1928; Kimura K. a. Takahashi H.,
там же, 10, 215, 1928; Kerr St. E., J. of biol. Chem., 78, 35, 1928; Hor-
sters H., Zschr. exper. Med., 65, 69, 1928; Kylin E., Zschr. exper. Med.,
72, 650, 1930; Klin. Wschr., 1034, 1931; Arch. f. exper. Path., 161, 692,
1931; Malkin S. J., Klin. Wschr., 551, 1930; Tada S., Tohoku J.
exper. Med., 15, 119, 1930; Oelkers H. A., Arch. f. exper. Path., 160, 9,
1931.

При многочисленных анализах неорганических солей крови, мочи и лимфы выяснилось, что впрыскивание инсулина мало влияет на обмен солей за исключением фосфатов.

Как уже было сказано выше, инсулин вызывает резкое понижение уровня неорганических фосфатов крови. Это падение не является однако последствием повышенного выделения, наоборот, вначале снижается также количество фосфатов в моче[3]. Позже задержанные фосфаты выводятся путем повышенного выделения (рис. 58).

В большинстве случаев инсулин несколько повышает содержание кальция в крови[4]. Имеется указание на то, что особенно обогащаются кальцием кровяные тельца. Повидимому это обогащение кальцием является следствием понижения содержания фосфатов в крови; лимфа также обогащается кальцием[5]. У диабетических животных подвоз инсулина уменьшает выделение кальция с мочой, что повидимому является следствием устранения ацидоза[6].

Как у диабетических, так и у нормальных животных уровень кальция снижается довольно значительно как в крови, так и в лимфе (больше чем на $^1/_4$ исходной величины[7]). Содержание натрия и магния в крови мало изменяется. Содержание хлоридов в крови и лимфе несколько повышается[8]. Способность крови связывать углекислоту[1] у нормальных животных лишь мало меняется под влиянием инсулина; при тяжелой гипогликемии может появиться легкий ацидоз.

---

[1] Collazo J. A. u. Dobreff M., Biochem. Zschr., 171, 436, 1926; Lamers K. L. E., C. r. Soc. Biol., Paris., 94, 1261, 1926; Takeuchi S., Tohoku J. exper. Med., 10, 388, 1928; Tasaka S., Fol. endocrin. jap., 6, 69, 1930; Polonowski M. и. сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 1252, 1931.

[2] Meyer-Bisch R. и. сотр., Pfl. Arch., 211, 341, 1926; Takeuchi S., Tohoku J. exper. Med., 11, 568, 1928.

[3] Harrop G. A. a. Benedict E. M., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 430, 1922/23; Mazzocco P. et Morcra V., Rev. Assoc. Méd. argent., 37, 60, 1924; Bickel A. u. Kauffmann-Cosla, Biochem. Zschr., 166, 251, 1925; Bolliger A., Zschr. expeч. Med., 59, 717, 1928; Horsters H., там же, 66, 89, 1929.

[4] Staub H. и сотр., Klin. Wschr., 2337, 1923; Briggs A. P. и сотр., J. of biol. Chem., 58, 721, 1923/24; Mazzocco u. Morcra; Davies D. Th. и сотр., Biochemic. J., 20, 695, 1926; Brougher C. J., Amer. J. Physiol., 80, 411, 1927; Bär C. F., J. Endokrinol., I, 421, 1928; Takeuchi S., Tohoku J. exper. Med., 11, 327, 1928; Reed J. C., Amer. J. Physiol., 89, 239, 1929; Sugimoto S., Fol., endocrin. jap., 8, 31, 1932; см. тоже Räihä C. E., Skand. Arch. Physiol., 64, 184, 1932.

[5] Meyer-Bisch и сотр.

[6] Takeuchi.

[7] Briggs и сотр.; Harrop u. Benedickt; Takeuchi; Háusler H. u. Heesch O., Pfl. Arch., 210, 555, 1925; Kerr St. E., J. of biol. Chem., 78, 35, 1928; Sugimoto.

[8] Briggs и сотр.; Mazzocco u. Morcra; Staub и сотр.; Meyer-Bisch и сотр.; Takeuchi; Vollmer H. u. J. Serebriyski, Biochem. Zschr., 158, 366, 1925; Yamaguchi., Tohoku J. exper. Med., 9, 551, 1927; Tarsitano A., Policlinico, 1061, 1932.

Выше уже было сказано, что ацидоз у диабетического животного может быть устранен при помощи инсулина в несколько часов, что обозначает увеличение способности связывания углекислоты.

**2. Секреции**. Инсулин повышает секрецию желудочного сока[2]. Болдыреву и Стюарту особенно хорошо удалось выявить это влияние, пользуясь кристаллизированным инсулином. При подкожном или внутривенном введении 2 единиц у собак отмечается повышение сокоотделения и продукции ферментов. Большинство исследователей утверждает в противоположность Болдыреву и Стюарту, что гиперсекреция вызывается гипогликемией, так как подвоз виноградного сахара, приводящий содержание сахара крови к нормальному уровню, приостанавливает повышенную секрецию. Предварительная дача атропина или перерезка блуждающего нерва предупреждает возникновение гиперсекреции; гистамин увеличивает размер повышения сокоотделения. Секреция желчи увеличивается[3]. Выделение поджелудочного сока[4] не испытывает определенных изменений. Однако Бекстер всегда видел при гипогликемии от инсулина у кроликов уменьшение образования фермента, устраняемое ваготомией. Секреция кишечных желез[5] тоже задерживается как по объему, так и по количеству ферментов (наблюдение велось на собаках с фистулой Тири).

Инсулин повидимому закономерно не меняет сахарного порога почечной секреции[6].

---

[1] Dickson B. R. и сотр., Quart. J. exper. Physiol., 14, 123, 1924; Bornstein A. и сотр., Zschr. exper. Med., 43, 375, 1924; Briggs и сотр., Mikami S., Tohoku J. exper. Med., 8, 278, 1928.

[2] Wedensky N., Biochem. Zschr., 174, 276, 1926; Wiechmann E. u. Gatzweiler W., Dtsch. Arch. klin. Med., 157, 208, 1927; Okada S. и сотр., Arch. int. Med., 43, 446, 1929; он же, там же, 45, 783, 1930; La Barre J. et Cespédès C., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 480, 482, 484, 1931; La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 231, 1931; Boldyreff E. B. a. Stewart J. F., J. of Pharmacol., 46, 419, 1932 (лит.) и др.

[3] Okada; Okamura T., Arb. med. Univ. Okayama, I, 400, 1929; Kozuka T., Tohoku J. exper. Med., 12, 514, 1929.

[4] Okada; Fonseca F. et Trincao C., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 1532, 1928; Boldyreff E. B., Bull. Battle Creek San. Hosp. Clin., 24, 349, 1929; La Barre J. et Destrée P., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 1237, 1928; Baxter S. G., Quart. J. exper. Physiol., 21, 355, 1932 (лит.).

[5] Matsubara M., Proc. imp. Acad. Tokyo, 7, 208, 1931.

[6] Crefeld S. u. Dam E., Nederl. Tijdschr. Geneesk, 67, 72, 1923; Fricke G., Zschr. exper. Med., 64, 81, 1923; Klin. Wschr., 41, 1926; Elias H. u. Fell B., Arch. f. exper. Path., 150, 146, 1930 (лит.)

Внутриглазное давление[1] не изменяется после инсулина, поскольку не наступает гипогликемических судорог. После субконъюнктивальных впрыскиваний инсулина внутриглазное давление у кроликов падает[2].

**3. Всасывание.** По Корефу и Маутнеру[3] инсулин в количествах, вызывающих гипогликемию, способствует всасыванию из пищеварительного канала воды, молока, раствора поваренной соли, сернокислого магния, разведенного алкоголя, а также кураре и калиевых солей.

**4. Дыхание.** В работах об общем действии инсулина имеются многочисленные указания о состоянии дыхания. Повидимому точное и безукоризненное исследование объема вентиляции после инсулина не было проведено. В первой стадии действия инсулина дыхание обычно несколько замедлено во время гипогликемических явлений, часто отмечается dispnoe. После судорог может установиться состояние vita minima с очень резкими дыхательными движениями.

**5. Теплорегуляция.** После впрыскивания инсулина еще до наступления гипогликемических явлений температура тела слегка колеблется в обе стороны от нормы[4].

Во время инсулинового шока температура мышей и других животных резко падает при явлениях вышеупомянутого состояния vita minima. Подвоз сахара может вызвать обратное повышение температуры.

У морских свинок, получавших инсулин, охлаждение вызывает относительно небольшое повышение потребления кислорода[5], а у кошек и собак, получавших инсулин, охлаждение не вызывает озноба[6], если одновременно вводить сахар; эти явления выражают нарушение теплорегуляции при гипогликемии.

Животные, подверженные зимней спячке, впадают после инсулина в состояние, напоминающее спячку[7].

Инсулин понижает лихорадку, вызываемую тетрагидро-β нафтиламином[8].

**6. Кровообращение.** Опыты над изолированным сердцем лягушки[9] должны быть повторены с кристаллизированным инсулином. При воздействии препаратов инсулина на сердце лягушки или на отрезки лягушечьего сердца отчасти наблюдалась задержка систолы и нарушения проводимости, отчасти же отсутствовали всякие изменения.

---

[1] Wolff L. K. u. de Jongh S. E., Biochem. Zschr., 163, 428, 1925.
[2] Ascher, цит. по Poos F., Arch. f. exper. Path., 126, 307, 1927.
[3] Koref O. u. Mautner H., Arch. f. exper. Path., 113, 151, 163, 1926.
[4] Dudley H. W. и сотр., J. of Physiol., 57, XLVII, 1923; Visscher M. B. a. Green R. G., Amer. J. Physiol., 71502, 1924; Matton A. K. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 325, 1924; Matton M., там же, 361; Dickson B. R. и сотр., Quart. J. exper. Physiol., 14, 123, 1924 и др.
[5] Laufberger V., Zschr. Med., 50, 763, 1926.
[6] Cassidy G. J. и сотр., Amer. J. Physiol., 73, 417, 1924.
[7] Adler L., Arch. f. exper. Path, 91, 110, 1921; Handb., norm. path. Physiol., 17, 105, 1926.
[8] Bouckaert J. J. et Heymans C., Arch. internat. Pharmacodynamie, 35, 153, 1929.
[9] Frey E., Arch. f. exper. Path., 105, 343, 1925; Klin. Wschr., 501, 1925; Beskow A., Skand. Arch. Physiol., 47 127, (Berl. u. Lpz.),

Сердце теплокровных, которое в сердечно-легочном препарате[1] становится недостаточным, теряет после инсулина свою диастолическую вздутость. Общее улучшение выражается кроме того незначительным повышением артериального давления[2] Наблюдалось также улучшение сокращений в изолированной сердечной папилярной мышце[3].

Данные о состоянии кровяного давления у теплокровных расходятся[4]. В первой стадии инсулиновой гипогликемии давление отчасти несколько повышено, отчасти же несколько понижено. Вместе с возникновением гипогликемических судорог давление внезапно падает, деятельность сердца ослабевает, пульс замедляется и выступают явления нарушения проводимости.

**7. Зрачок.** Зрачок кроликов, отравленных инсулином, резко суживается перед смертью. Это сужение долго сохраняется после смерти[5]. По Болдыреву и Стюарту[6] впрыскивание кристаллизированного инсулина вызывает у собаки кратковременное сужение зрачка, устраняемое атропином. Изолированный сфинктер зрачка сокращается после подвоза инсулина даже после предварительного воздействия атропина[7].

**8. Мышцы желудочно-кишечного канала.** Данные о воздействии инсулина на желудок и кишечник не однородны[8]. У голодающих животных после первоначальной задержки деятель-

---

1925; Abderhalden E. u. Gellhorn E., Pfl. Arch., 208, I, 1925; Boden и сотр., Klin. Wschr., 1761, 1926; Eismayer G. u. Quincke H., Zschr. Biol., 90, 57, 1930.

[1] Visscher M. B. a. Müller E. A., J. of Physiol., 62, 341, 1927; Bayliss L. E. и сотр., там же, 65, 33, 1928.

[2] Cruickshank E. W. H., J. of Physiol., 77, 365, 1933.

[3] Pick E. P., Klin. Wschr., 662, 1924.

[4] Klemperer P. u. Strisower R., Wien. klin. Wschr., 672, 1923; Cannon W. B. и сотр., Amer. J. Physiol., 69, 46, 1924; Edwards D. J. a. Page I. H., Amer. J. Physiol., 69, 177, 1924; Garrelon L. et Santenoise D., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 470, 1924; Risse O. u. Poos Fr., Arch. f. exper. Path., 112, 176, 1926; Visscher u. Müller; Jung L. et Auger L., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 1989, 1928; Räihä C. E., Skand. Arch. Physiol., 57, 243 (Berl. u. Lpz.), 1929; Gley P. u. Klistinios N., по Ber. Physiol., 53, 424, 1930; Boldyreff E. B. a. Stewart J. F., J. of Pharmacol., 46, 407, 1932; Cruickshank.

[5] Poos Fr. u. Risse O., Arch. f. exper. Path., 112, 176, 1926.

[6] Boldyreff u. Stewart.

[7] Poos Fr., там же, 126, 307, 1927.

[8] Bulatao E. a. Carlson A. J., Amer. J. Physiol., 68, 145, 1924; 69, 107, 1924; Stucky Ch., там же, 87, 85, 1928; Quigley J. P. и сотр., там же, 90, 89, 1929; 91, 467, 475, 482, 488, 1930; Mulinos M. G., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 520, 1931; Regan J. F., Amer. J. Physiol., 104, 90, 1933.

ности желудка и понижения тонуса наступает повышение движений. Возбуждение подвижности желудка, особенно голодных его сокращений, резче выражено при внутривенных впрыскиваниях, чем при подкожном введении. По Лабару причиной возбуждения деятельности желудка является центральное возбуждение блуждающего нерва гипогликемией[1]. Маятникообразные движения переживающего отрезка тонкой кишки кролика[2] ослабляются после подвоза небольших количеств инсулина. Это воздействие проходит через $^1/_4$—$^1/_2$ часа и его трудно снова вызвать в той же степени после вымывания инсулина. Кристаллизированный инсулин обладает тем же действием (рис. 62). Часто достаточно $^1/_{100}$ единицы кристаллического инсулина на 50 см$^3$ питающей жидкости, для того чтобы получить ясный эфект. Для получения этого действия безразлично, содержит ли питающий солевой раствор сахар или нет. Добавление сахара не устраняет возникшей задержки. Отдельные препараты, взятые даже из одного и того же кишечника, обладают весьма различной чувствительностью к инсулину.

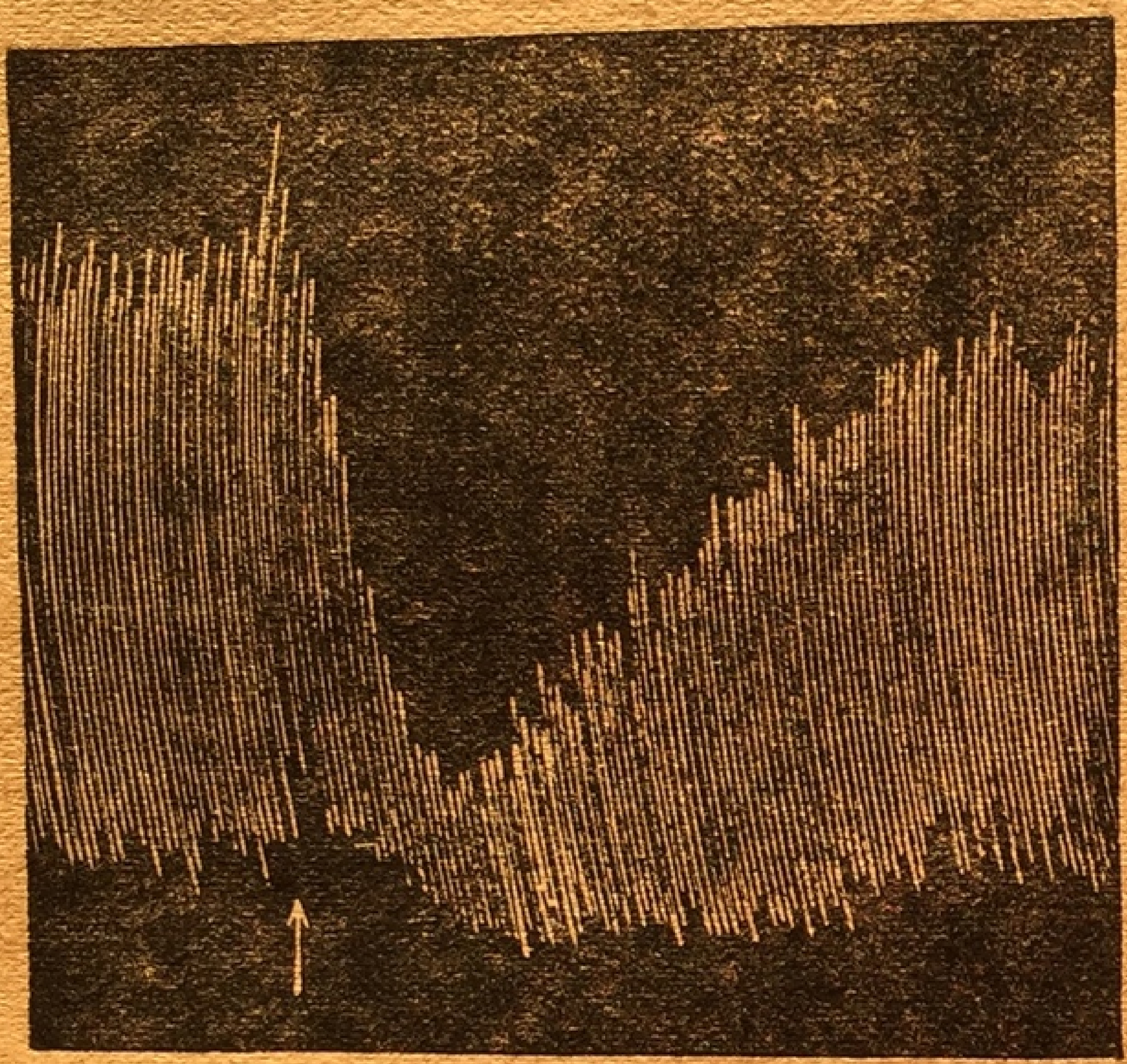


Рис. 62. Тонкая кишка кролика (в 50 см$^3$ раствора Тироде). Влияние 0,4 мг кристаллического инсулина (Тренделенбург).

После инсулина наблюдается ускорение движений толстой кишки морской свинки[3]. В тонкой кишке повидимому наступает лишь повышение тонуса и редко задержка маятникообразных движений[4].

**9. Мускулатура матки.** Препараты инсулина могут действовать на изолированную матку как задерживающе, так и ускоряюще[5]. В моих опытах[6] кристаллизированный инсулин (5—15 единиц на 50 $см^3$) не действовал на спонтанные движения изолированной матки крыс.

---

[1] La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 258, 1931.
[2] Winter L. B. a. Smith W., J. of Physiol., 58, XII, 1924;
Tada S., Tohoku J. exper. Med., 14, 400, 1929; 15, 50, 1930; Tren-
delenburg P. и сотр., не опубликовано.
[3] Boden и сотр.; Abderhalden E. u. Gellhorn E.,
Pfl. Arch., 208, I, 135, 1925.
[4] Pavel J. et Milcou St. M., C. r. Soc. Biol., Paris, 109, 776, 1932.
[5] Abderhalden u. Gellhorn; Nishikimi K.; Na-
goya, J. med. Sci, 3, 7, 1928; Teitel-Bernard A., C. r. Soc. Biol.,
Paris, 106, 676, 1931.
[6] Trendelenburg P., не опубликовано.

Имеются указания на то, что инсулин усиливает движения мочевого пузыря суки in situ[1].

**10. Скелетная мускулатура.** Работоспособность скелетной мускулатуры теплокровных во время гипогликемии, вызванной инсулином, повидимому не была исследована. По Лауфбергеру собаки, получавшие инсулин, избегают всякой мышечной работы[2]. Несмотря на почти полное исчезновение мышечного гликогена после инсулиновых судорог работоспособность мышц лягушек даже после судорог[3] еще очень хороша. В энергетический баланс явно вовлекаются не углеводы. Как уже было упомянуто выше, после смерти, возникшей во время инсулиновых судорог, у теплокровных особенно быстро наступает трупное окоченение скелетных мышц. Скорость окоченения соответствует степени обеднения гликогеном. Реакция окоченелой мышцы щелочная и мускулы содержат лишь мало молочной кислоты[4].

**11. Автономная нервная система.** Точные исследования состояния автономной нервной системы во время инсулиновой гипогликемии отсутствуют. Возбудимость блуждающего нерва[5] не подвергается определенным изменениям; то же можно сказать о действии пилокарпина[6].

С другой стороны, атропин повидимому теряет после инсулина свое действие на легочный отдел блуждающего нерва[7], на зрачок[8] и на сердечный отдел vagus[9]. Влияние инсулина на действие адреналина см. ниже.

**12. Кровь.** Из приведенных выше указаний о влиянии инсулина на содержание воды в крови ясно, что инсулин воздействует на число эритроцитов. Часто после инсулина наблюдается небольшой лейкоцитоз[1]. После инсулина повидимому не наблюдается типичных изменений свертываемости крови[2].

---

[1] Lindquist J. L., Amer. J. Physiol., 100, I, 1932.

[2] Laufberger V., Zschr. exper. Med., 50, 763, 1926.

[3] Olmsted J. M. D. и сотр., Amer. J. Physiol., 78, 26, 1926; 80, 643, 1927; 84, 610, 1926.

[4] Hoet J. P. a Marks H. P., Proc. roy. Soc Lond., B. 100, 72, 1926; Kuhn R. и Baur H., Münch. med. Wschr., 541, 1924.

[5] Fuchs G. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 1780, 1929; Barone V. G., Arch. di Fisiol., 29, 394, 1930/1931; см. тоже Räihä C. E. u. Malm P., Skand. Arch. Physiol., 61, 64 (Berl. u. Lpz.), 1931.

[6] Ruickholt E., Klin. Wschr., 2147, 1929.

[7] Schatillo B. A., Zschr. Biol., 88, 363, 1929.

[8] Poos Fr. u. Risse O., Arch. f. exper. Path., 112, 176, 1926; Poos Fr., там же, 126, 307, 1927; Jorns C., Zschr. exper. Med., 54; 179, 1927.

[9] Poos u. Risse; Frey E., Klin. Wschr., 4, 501, 1925; см. против—Barone; Boldyreff E. B. u. Stewart J. F., J. of Pharmacol., 46, 407, 1932.

**13. Рост.** Влияние длительного подвоза инсулина на рост молодых животных еще мало исследовано. Ли[3] наблюдал небольшое усиление роста крыс. Кролики[4] под влиянием длительного подвоза инсулина будто прибавляют в весе; но Лонг и Бишоф наблюдали то же течение роста с инсулином и без него. Лишь у молодых свиней с пониженным весом лечение инсулином давало лучший прирост веса, чем у здоровых животных[5]. Повидимому этот прирост веса в основном зависит от возбуждения аппетита.

Данные о влиянии инсулина на рост экспериментальных опухолей противоречивы[6].

Имеются наблюдения, согласно которым костные переломы лучше заживают под влиянием инсулина[7]. Ежедневные впрыскивания инсулина не влияют на заживление ран после иссечения кусочков кожи у крысы[8]. С другой стороны, местное лечение растворами инсулина способствует эпителизации изъязвляющихся кожных раков[9].

## XIII. ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

**1. Пути оттока инсулина.** Описанные выше опыты над влиянием пересадки поджелудочной железы на сахарную болезнь апанкреатических собак, а также над действием переливания крови из vena pancreatica-duodenalis на гипергликемию этих животных позволяют предположить, что инсулин преимущественно выделяется в кровяное русло.

---

[1] Drabkin D. Z. u. Edwards D. J., Amer. J. Physiol., 70,
273, 1924; Nitzescu I. I. et Mangiuca I., C. r. Soc. Biol., Paris,
90. 1347, 1924; Levine V. E. a. Kolars J. J., Proc. Soc. exper.
Biol, a. Med., 22, 169, 1925 и др.

[2] Barlow O. W. a. Ellis M. M., Amer. J. Physiol., 70, 59,
1924; La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 1038, 1924; Turea-
tti E. S., Rev. Soc. argent. Biol., 4, 1002, 1928; Klein O. u.
Kment M., Zschr. klin. Med., 107, 476, 1928; Taubenhaus M.
u. Rosenzweig S., там же, 118, 724, 1931; Stuber B. u.
Lang K., Blutgerinnung, Berlin, 1930; Ryu Shiru, Tohoku
J. exper. Med., 17, 225, 1931; Wieck W., Dtsch. med. Wschr., 177,
1932.

[3] Lee M. O., Amer. J. Physiol., 90, 427, 1929; см. против—Gold-
blatt M. W. a. Ellis R. W. B., Biochemic. J., 25, 221, 1931.

[4] Arndt H. J., Dtsch. med. Wschr., 2198, 1927; Langecker H.,
Arch. f. exper. Paht., 134, 155, 1928; Schereschewsky N. A.
и сотр., Endokrinol., 5, 204, 1929; Long L. a. Bischoff F., J.
Nutrit, 2, 245, 1930.

[5] Macleod J. J. R. и сотр., Biochemic. J., 24, 615, 1930; см. то же
Katsu Y., Jap. J. Obstetr., 13, 567, 1930.

[6] Piccaluga N. et Cioffari S., C. r. Soc. Biol., Paris, 93,
1118, 1925; Barral P., там же, 99, 522, 1928; Ihara Y., по En-
dokrinol., 10, 462, 1932; Lambert O. et Driessens J., C. r.
Soc. Biol., Paris, 112, 1430, 1930.

[7] Schazillo B. A. u. Ksendowsky M. J., Pfl. Arch.,
0,22 774, 1928; см. также Aubertin E. u. Mollaret J., C. r.
Soc. Biol., Paris, 110, 383, 1932.

[8] Barral P. et Cade R., C. r. Soc. Biol., Paris, 103, 249, 1930.

[9] Gomes da Costa S. F., Dtsch. med. Wschr., 2191, 1931;
C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 524, 1930; см. тоже Lévai M., Wien. klin.
Wschr., 362, 1930.

Бидл[1] считает, что гормон преимущественно поступает в лимфатические сосуды; он часто наблюдал у собак появление сахара в моче после длительного выведения лимфы из грудного протока наружу. Гликозурия улучшалась после впрыскивания лимфы[2]. Кроме того имеются указания на то, что лимфа, полученная от нормальных животных после впрыскивания им пилокарпина, понижает уровень сахара крови[3].

Против этого предположения, согласно которому инсулин преимущественно поступает в лимфу, говорит тот факт, что в островках не могли быть обнаружены лимфатические сосуды. Имеются лишь отдельные работы по определению возможного содержания инсулина в лимфе. Курозава получал более резкое снижение уровня сахара крови при помощи лимфы грудного протока, чем при помощи крови из сонной артерии[4]. До настоящего времени еще не было проведено титрования на инсулин венозной крови, оттекающей из поджелудочной железы, при помощи обычных методов, принятых для этой цели.

**2. Размер нормального выделения инсулина.** Собакам, у которых полностью удалена поджелудочная железа, необходимо вводить $^2/_3$—1 единицу инсулина на 1 кг в сутки, для того чтобы поддержать их обмен на нормальном уровне; повидимому это количество примерно соответствует суточной продукции инсулярных клеток. Это предположение полностью совпадает с результатами опытов Холма[5] над собакой с панкреатическим диабетом. Он проводил длительное вливание инсулина в вену и установил, что повышенное содержание сахара в крови падало до нормального уровня, если на 1 кг в час вливалось около $^1/_{40}$ единицы, что равняется несколько свыше половины единицы на 1 кг в сутки. Примерно те же результаты получили Гуссе и его сотрудники[6]. По их данным необходимо вливать в вену около $^1/_{50}$ единицы инсулина, для того чтобы поддержать уровень сахара крови диабетической собаки в нормальных пределах, так же как это удается путем пересадки поджелудочной железы с анастомозом сосудов.

---

[1] Biedl A., Quart. J. exper. Physiol., 1923, Suppl. 59; Inn. Sekret, 3 Aufl., 2, 359, 1916; Tuckett J. L., J. of Physiol., 41, 88, 1910.

[2] Biedl A. u. Offer. Th., по Biedl, Inn. Sekretion, стр. 360; Lépine R., C. r. Acad. Sci., Paris, 110, 742, 1890; Muto Ch., Acta medicin, Keijo, 11, 125, 1928.

[3] Kumagai T. u. Osato S., Tohoku J. exper. Med., I, 153, 1920; Muto Ch., Trans. jap. path. Soc., 17, I, 1927.

[4] Kurosawa R., Jap. J. med. Sci. Trans. Int. Med. etc., 2, 7, 1931, по Endokrinol., 10, 454, 1932.

[5] Holm K., Klin. Wschr., 1540, 1926; Arch. f. exper. Path., 121, 368, 1927.

[6] Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 239, 241, 1929.

Этому методу определения размера секреции присуща принципиальная ошибка. При впрыскивании или вливании инсулина препарат попадает в большой круг кровообращения, в то время как в естественных условиях он через воротную вену прежде всего достигает печени; поэтому при естественной секреции к печеночным клеткам инсулин доходит в более высокой концентрации, чем при вливании в вены большого круга кровообращения.

Пути подвоза имеют, как уже было сказано выше, большое значение для степени активности инсулина. Это особенно ясно из опытов[1], в которых кровь панкреатической вены собаки переводилась в полую вену путем анастомоза между art. pancreatico-duodenalis и vena renalis dextra. В результате у этих животных (одно из них находилось под наблюдением $1\frac{1}{2}$ года) уровень сахара был очень низок (50—68 мг%) и нагрузка сахаром вызывала у них гораздо более резкую вторичную гипогликемию. Таким образом инсулин, введенный в большой круг кровообращения, действует гораздо сильнее, чем поступающий в воротную вену. Размер секреции, определенный Холмом, должен быть в связи с этим повышен.

**3. Центры выделения инсулина.** Ряд опытов, которые будут описаны ниже, позволяет сделать вывод, что раздражение блуждающего нерва может увеличить выделение гормона инсулярными клетками. Подробности о расположении центра неизвестны. Методом ретроградной дегенерации Гесс и Поллак[2] пытались получить некоторые данные о месте его нахождения. Через длительное время после удаления поджелудочной железы они обнаружили у диабетической собаки дегенеративные изменения в ganglion jugulare и nodosum, но не в центральной нервной системе. Из этого они сделали вывод, что первичный проводящий путь, идущий из центральной нервной системы, в названных узлах связывается с вторичным путем, направляющимся отсюда к инсулярным клеткам.

После раздражения блуждающего нерва у собак частично видели легкое понижение уровня сахара крови[3], частично же не наблюдали изменений[4]. Является ли устанавливаемое иногда понижение уровня сахара выражением повышенного выделения инсулина, еще неизвестно, так как до сих пор еще не было произведено опытов раздражения у животных, лишенных поджелудочной железы.

---

[1] Meythaler F. u. Stahnke E., Verh. Kongr. inn. Med., 42, 115, 1930; Arch. f. exper. Path., 152, 185, 1930; Grafe E., Med. Klin., 468, 1932.

[2] Hess L. u. Pollak E., Zschr. exper. Med., 48, 724, 1926.

[3] De Corral J. M., Zschr. Biol., 68, 395, 1918; McCormick N. A. и сотр., Trans. roy. Soc. Canada, 17, 57, 1923; Britton S. W., Amer. J. Physiol., 74, 281, 1925; Hoshi T., Tohoku J. exper. Med., 7, 446, 1926; La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 1184, 1927; Macleod J. J. R., Lancet, 2, 512, 1930 (лит.).

[4] Lehmann J., Skand. Arch. Physiol., 52, 169 (Berl. u. Lpz.), 1927 (кролики); Gayet R. et Guillaumie M., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1197, 1933 (собака).

Хоти считает, что у собак после раздражения блуждающего нерва наблюдается повышенная секреция инсулина, так как кровь этих животных после раздражения становится богаче гормоном. Сомнительно, является ли его метод титрования инсулина достаточно точным, для того чтобы делать такой вывод. То же относится к опытам Альгрена[1]; он нашел, что кровь после раздражения блуждающего нерва резче повышает дыхание измельченной мышечной ткани, чем нормальная кровь, и приходит на этом основании к выводу о повышенной секреции инсулина.

Важнейшие опыты принадлежат Лабарру. Он отводил кровь из vena pancreatico-duodenalis нормальной собаки в яремную вену диабетической. После раздражения блуждающего нерва первой собаки у второй понижался уровень сахара крови. Однако против метода, примененного в этих опытах, имеются возражения и поэтому результаты после раздражения блуждающего нерва не могут считаться бесспорными[2]. Результаты ниже приводимых опытов о влиянии подвоза сахара и мышечной работы на секрецию инсулина могут считаться доказательными при предпосылке, что блуждающий нерв содержит волокна, возбуждающие секрецию.

Из опытов Цунца и Лабарра повидимому следует, что центр этих путей, протекающих в блуждающем нерве, регулирует размер секреции инсулина. Но против этого говорят следующие факты: дезиннервация поджелудочной железы и пересадка дезиннервированной железы, не вызывают диабета, а следовательно инсулярные клетки не уменьшают заметным образом продукции инсулина[3]. Перерезка блуждающих нервов[4] также не вызывает увеличения количества сахара в крови или длительной гликозурии. Отчасти после перерезки выше или ниже диафрагмы обнаруживали даже понижение уровня сахара, поэтому нужно отклонить предположение о том, что блуждающие нервы проводят к инсулярному аппарату постоянные раздражения.

Не объясненным остался результат следующего опыта Лабарра[5]. По его данным венозная кровь поджелудочной железы нормальной собаки, отведенная в общий круг кровообращения диабетической собаки, теряет свое сахаропонижающее действие при перерезке блуждающего нерва у донора.

---

[1] Ahlgren G., Skand. Arch. Physiol., 48, 1 (Berl. u. Lpz.), 1926; van Goor H., Arch. néerl. Physiol., 15, 535, 1929; см. против—Gayet R. et Guillaumie M., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1194, 1933.

[2] Gayet R. et Guillaumie M., там же, 1197, 1327, 1331.

[3] Hédon et Giraud, C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 330, 1920; Allen Fr. M., J. metabol. Res., I, 53, 1922; Gayet R. et Guillaumie M., C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 1613, 1615, 1927; Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 140, 1929; 101, 239, 1929.

[4] Clark G. A., J. of Physiol., 59, 466, 1924/1925; 61, 576, 1926; 64, 229, 1927; 73, 297, 1931; Bucciardi G., Boll. Soc. Biol. sper., 3, 534, 1928; Gayet et Guillaumie и вышеук., 112, 1197, 1933.

[5] La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 1184, 1927; Arch. internat. Physiol., 29, 257, 1927.

О возможном участии центров блуждающих нервов во влиянии подвоза сахара и физической работы на секреции инсулина см. ниже.

**4. Влияние инсулина на продукцию гормона инсулярным аппаратом.** Пересадка одной или нескольких желез нормальной собаке с наложением как венозных, так и артериальных анастомозов не влияет на уровень сахара крови[1], в то время как эта операция у диабетической собаки приводит сахар крови к нормальному уровню. Точно так же, как пересадка поджелудочной железы, длительное внутривенное вливание нормальной собаке соответствующих небольших количеств инсулина не вызывает изменений в содержании сахара в крови. По Холму[2] вливание $^1/_4$ единицы на 1 кг в час было безрезультатно, и лишь $^1/_{20}$ единицы понижала уровень сахара крови. Эти данные позволяют предположить, что изменение содержания инсулина в циркулирующей крови регулирует секрецию гормона инсулярными клетками. Но повидимому нормальная секреторная деятельность островков задерживается не введенным извне инсулином, а вызванным им низким уровнем сахара крови.

При более старых исследованиях влияния инсулина на гистологическую структуру островков Лангерганса в них не было обнаружено определенных изменений[3]. В последнее время Мек Дженкин и Робертс[4] впрыскивали молодым крысятам большие дозы инсулина (1—7 единиц однократно или дробными дозами с промежутками в 1—2 дня) и после этого обнаруживали уменьшение числа митозов в островках.

**5. Влияние питания на секрецию инсулина.** Было проведено много гистологических исследований, для того чтобы ответить на вопрос, как влияет на морфологию островного аппарата и величину островков полное воздержание от пищи и одностороннее питание углеводами, мясом или белками. Но результаты этих опытов[5] не позволяют сделать уверенных выводов о связи между пищей и функцией инсулярных клеток. Особенно противоречивы данные о влиянии на морфологию инсулярных клеток подвоза углеводов. С другой стороны, путем физиологического эксперимента удалось доказать, что всякое повышение количества сахара в крови вызывает увеличенную продукцию инсулина. Штауб первый обратил внимание на связь между сахаром и секрецией инсулярного аппарата[1]. Он справедливо предположил, что гипогликемия, которая наступает вслед за гипергликемией после подвоза сахара или впрыскивания адреналина, является выражением повышенной секреции инсулина, в свою очередь связанным с повышением уровня сахара в крови. Вследствие этой повышенной секреции при введении некоторого количества сахара внутрь организм легко справляется со второй дозой сахара, введенной внутривенно (без гипергликемии), которая у неподготовленного индивидуума вызвала бы гипергликемию (так называемый эфект Штауба).

---

[1] Gayet R., Le fonctionnement endocr. du pancréas etc., Paris, 1928; Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 140, 1929.

[2] Holm K., Arch f. exper. Path., 121, 368, 1927.

[3] Kogan V., Zschr. exper. Med., 41, 63, 68, 1924; Arndt H., Beitr. path. Anat., 79, 523, 557, 1928.

[4] McJunkin F. A. a. Roberts B. D., Proc. exper. Biol. a. Med., 29, 893, 1932.

[5] Ssobolew L. W., Virch. Arch., 168, 91, 1902; Lépine R., C. r. Soc. Biol., Paris, 55, 161, 1288, 1903; Marrassini A., Arch. ital. de Biol., 48, 369, Pisa; Laguesse E., J. Physiol. et Path. gén., 13, 5, 1911; Labbé M. и сотр., Arch. internat. Méd. exper., 26, 366, 1924; Даль, лит. у Scharpey-Schafer E., Endocr. Organs., 2 Aufl., 2, 335, 1926; Kraus E. J. u. Weichseiraum A., Handb. spez. path. Anat. Hist., 5, II, 664, 1929; Jorns G., Klin. Wschr., 2318, 1929.

Правильность толкования Штауба подтверждается также и тем, что у диабетических животных отсутствует вторичная гипогликемия после подвоза сахара[2].

Подвоз левулозы также вызывает положительный эфект Штауба[3].

При помощи различных методов пытались непосредственно доказать повышение секреции инсулина после подвоза сахара. Графе и Мейтгалер[4] впрыскивали собаке в предварительном опыте сахар в бедреную артерию, а в позднейшем главном опыте— в art. pancreatico-duodenalis. Определялось состояние сахара крови. Во втором случае кривая сахара крови протекала иначе, чем в первом. Вместо повышения отмечалось понижение уровня сахара, из чего был сделан вывод, что непосредственное воздействие сахара на инсулярные клетки вызывает повышенную секрецию инсулина.

Действие оказывали все углеводы, обладающие восстановительными свойствами, или же те, из которых образуются углеводы, обладающие этим свойством. Так например действовал глюкозамин, гликуроновая кислота, диоксиацетон, глицериновый альдегид и тетраглюкозан, а недействительными оказались сахарная кислота, d-сорбит, молочная кислота и ацетон.

Цунц и Лабарр[5] отводили венозную кровь поджелудочной железы собаки в большой круг кровообращения другой собаки.

---

[1] Staub H., Insulin, 2 Aufl., 1925; см. его, Zschr. klin med., 91, 44, 1921; 93, 123, 1922; 104, 587, 1926; Barrenscheen H. K. u. Eisler A., Biochem. Zschr., 177, 27, 1926; Depisch F. u. Hasenöhrl R., Zschr. exper. Med., 58, 81, 1927; Holm, Geiger G. u. Kropf H., Arch. f. exper. Path., 139, 290, 1929; Pollak L., Arch. f. exper. Path., 140, 28, 1929; Jorns; Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 142, 1929; см. также Macleod J. J. R., Lancet, 2, 512, 1930 (лит.).

[2] Banting F. G. a. Gairns S., Amer. J. Physiol., 68, 24, 1924.

[3] Silberstein F. u. Wachstein M., Biochem. Zschr., 213, 301, 1929.

[4] Grafe E. u. Meythaler F., Arch. f. exper. Path., 125, 180, 1927; 131, 80, 1928; 136, 360, 1928; см. против—Geiger E., там же, 134, 317, 1928.

[5] La Barre J., Arch. internat. Physiol., 29, 227, 1927; Zunz E. et La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 96, 708, 1927; Ann. de Physiol., 4, 688, 1928.

Впрыскивание сахара в кровяное русло первой собаки вызывало гипогликемию у второй.

Гейе и Гийоми[1] пересаживали собакам поджелудочную железу в область шеи и связывали ее сосудистыми анастомозами с сонной артерией и яремной веной. После этого в одну из ветвей art. thyreoidea superior по каплям вводился раствор виноградного сахара, который вместе с кровью поступал непосредственно в трансплантат. Через короткое время отмечалось заметное понижение уровня сахара (например в течение $^1/_2$—$1^1/_2$ часов с 88, 85, 95 и 92 мг% на 65, 65, 45 и 45 мг%).

По Цунцу и Лабарру[2] изменение содержания сахара в крови воздействует на секрецию инсулина через центральную нервную систему. По этим авторам гипогликемия, вызывающая повышенную секрецию инсулина, отсутствует при предварительной перерезке блуждающих нервов.

По Лабарру центр, на который воздействует изменение уровня сахара, лежит в области thalamus'а, так как после его выключения в сосудах мозга после подвоза сахара не обнаруживается гипогликемии, связанной с повышенной секрецией инсулина. Удаление же коры полушарий не устраняло гипогликемии.

В этих опытах Лабарр действовал следующим образом: собаке № 1 вводили сахар внутривенно; кровь этой собаки питала кровеносные сосуды изолированной головы собаки № 2, в центральной нервной системе которой было проведено оперативное вмешательство и туловище которой было связано с головой только блуждающими нервами. Венозная кровь поджелудочной железы собаки № 2 отводилась в яремную вену собаки № 3, у которой непрерывно определялся сахар крови.

Этим методом Цунц и Лабарр[3] исследовали также влияние понижения уровня сахара крови на секрецию инсулярного аппарата. Они пришли к выводу, что инсулиновый центр затормаживается и вследствие этого уменьшается секреция инсулина, так как у диабетического животного, которое служило в качестве собаки № 3, не наблюдалось понижения сахара крови, когда у собаки № 1 вызывалась гипогликемия путем впрыскивания инсулина или экстирпации печени. В противоположность этим исследователям другие авторы не признают значения центральной нервной системы и блуждающего нерва для регуляции секреции инсулина после изменения уровня сахара в крови. Гейе и Гийоми[1], повторяя опыты Цунца и Лабарра, не смогли подтвердить вышеописанные результаты. Так например применяя установку Цунца и Лабарра или модифицируя ее путем повышения содержания сахара в мозговых сосудах изолированной головы, они не смогли доказать наличие влияния на секрецию инсулина, передаваемого через блуждающий нерв.

---

[1] Gayet R. et Guillaumie M., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1197, 1933.

[2] Zunz E. et La Barre J., Arch. internat. Physiol., 29, 265, 1927; C. r. Soc. Biol., Paris, 96, 708, 1927; La Barre J., Amer. J. Physiol., 94, 13, 1930; C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 1244, 1247, 1931; Zunz E., Wien. klin. Wschr., 437, 1931.

[3] Zunz E. et La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 631, 1928; 101, 144, 1929; Ann. de Physiol., 4, 688, 1928; Arch. internat. Physiol., 31, 162, 1929; La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 1053, 1928.

Эрнульд[2] также защищает точку зрения, согласно которой изменение уровня сахара крови воздействует на секрецию инсулина при посредстве центральной нервной системы. Он пришел к этому убеждению в результате своих опытов, при которых он после перерезки блуждающего нерва уже не мог вызвать у кроликов вторичной гипогликемии впрыскиваниями сахара. С другой стороны, Кларк[3] нашел, что выключение блуждающего нерва повышает у кролика выносливость к сахару. У нормальных собак ваготомия не имеет определенного влияния на течение гликемии после подвоза сахара. У диабетических собак[4], уровень сахара крови которых был приведен к норме путем пересадки поджелудочной железы, сахар крови изменялся после подвоза виноградного сахара, как у нормального животного.

Данные о влиянии атропина на выделение инсулина после подвоза сахара также расходятся. Цунц и Лабарр заключили на основании своих опытов, что атропин полностью подавляет секрецию; Поллак[5] нашел то же действие, как после эрготамина, и говорит об ослаблении инсулярной секреции.

Мало вероятно, чтобы изменения содержания сахара в крови влияли на секрецию инсулярных клеток через центральную нервную систему. Факты, приведенные выше, также не вяжутся с этим предположением.

По Текетсу и Кесберту[6] глюкоза, введенная внутривенно, лучше переносится после удаления у собаки ganglion coeliacum. В то время как до операции вливание 1,9 г на 1 кг в час уже вызывало явления гликозурии, после экстирпации количество сахара могло быть доведено до 2,8—3,8 г на 1 кг без появления сахара в моче. Эта повышенная выносливость сохранялась свыше года, т. е. все время наблюдения. Необходимы еще дальнейшие исследования, для того чтобы выяснить, действительно ли этим путем инсулярным клеткам передаются импульсы, задерживающие продукцию инсулина.

---

[1] Gayet R. et Guillaumie M., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1327, 1331, 1933.

[2] Ernould H., там же, 103, 946, 1930; Hoet J. a. Ernould H., J. of Physiol., 70, I, 1931.

[3] Clark G. A., там же, 73, 297, 1931 (кролики, кошки); см. Gayet et Guillaumie (кошки).

[4] Gayet et Guillaumie.

[5] Pollak L., Arch. f. exper. Path., 140, 28, 1929.

[6] Takats G. de a. Cuthbert F. P., Amer. J. Physiol., 102, 614, 1932; см. против—Depisch F. и сотр., Klin. Wschr., 1143, 1933.

Юнкерсдорф и Витч[1] полагают, что подвоз жиров также повышает секрецию инсулина, так как после него уровень сахара понижается.

В соответствии с наблюдениями над диабетическими животными Аллен[2] заметил, что у собак, у которых удалена большая часть, но не вся поджелудочная железа, перекармливание углеводами вызывает ухудшение диабета. В связи с этим перегрузка инсулярных клеток может повидимому привести к прекращению секреции. Аллен полагает, что это зависит от дегенеративных изменений в перегруженных островках.

**6. Влияние мышечной работы на секрецию инсулина.** Как известно, при физической работе количество гликогена в поперечнополосатой мускулатуре резко падает. В последующий период, свободный от работы, запасы гликогена быстро восстанавливаются, если в наличии имеется сахар.

Если поддерживать у кошек длительное время мышечную работу путем фарадического раздражения n. ischiadici, количество гликогена в мышцах восстанавливается гораздо скорее при условии, что во время покоя левый блуждающий нерв раздражается интермитирующим фарадическим током. Раздражение правого блуждающего нерва безрезультатно.

Далее Дебуа[3] доказал, что восполнение запасов гликогена в мышцах не наблюдается при удалении мозга и перерезке спинного мозга или же при перерезке обоих блуждающих нервов или только левого; перерезка одного только спинного мозга не давала результатов (табл. 36).

Так как удаление поджелудочной железы препятствовало восполнению запасов гликогена в мышцах, подвоз же инсулина (в случаях, в которых восполнение было подавлено этим вмешательствами) его восстанавливал, Дебуа предположил, что мышечная работа вызывает центральное раздражение, которое на пути через левый блуждающий нерв вызывает повышенную секрецию инсулина. В результате этого повышения после работы восполняются запасы гликогена в мышцах.

**7. Влияние внешней секреции поджелудочной железы на продукцию инсулина.** Перевязка выводного протока поджелудочной железы повидимому никогда не ведет к ограничению секреции инсулина, а иногда может даже вызвать некоторое ее повышение: уровень сахара крови никогда значительно не повышается, иногда же даже понижается. После перевязки выводного протока у собак Мансфельд и Ширтес наблюдали

---

[1] Junkersdorff P. u. Witsch K., Arch. f. exper. Path., 146, 171, 1929.

[2] Allen Fr. M., J. of exper. Med., 31, 381, 1920.

[3] Debois G., C. r. Soc. Biol., Paris, 103, 546, 934, 944, 1930; Arch. Internat. Pharmacodynamie, 41, 65, 129, 1931; Hoet J. et H. Ernould H., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 921, 1931; см. против—Eggleton M. G. a. Evans C. L., J. of Physiol., 70, 269, 1930/31.

*Таблица 36 (по Дебуа)*

Содержание гликогена в мышцах ноги кошек, у которых раздражались периферические концы седалищного нерва

| | % |
|---|---|
| 1. Немедленно после работы | 0,102 |
| 1½ часа после интермитирующего раздражения правого блуждающего нерва | 0,103 |
| 2. Немедленно после работы | 0,150 |
| 1½ часа после интермитирующего раздражения левого блуждающего нерва | 0,262 |
| 3. Перерезка спинного мозга немедленно после раздражения | 0 091 |
| 1½ часа спустя | 0 262 |
| 4. Удаление мозга, спинной мозг перерезан немедленно после работы | 0,226 |
| 1½ часа спустя | 0,137 |
| 5. Оба блуждающих нерва перерезаны немедленно после раздражения | 0,210 |
| 1½ часа спустя | 0,124 |
| 6. Правый блуждающий нерв перерезан, левый сохранен немедленно после работы | 0,061 |
| 1½ часа спустя | 0,185 |

снижение содержания сахара при голодании, а иногда, но не всегда повышение выносливости к сахару[1]; получается таким образом впечатление, что перевязка протока ведет к увеличенной секреции инсулина. Другие авторы[2] не отмечают повышения выносливости к сахару.

Галер и его сотрудники[3] не подтверждают данных Мансфельда о влиянии перевязки протока у собак и кроликов на сахар крови. Они отметили понижение выносливости к сахару.

Герксгеймер и Молденгауер[4] установили у птиц резкое понижение уровня сахара в крови после перевязки протока; они предполагают, что эта операция усиливает секрецию инсулина.

По Герксгеймеру и Карпентье[5] перевязка протока повышает содержание инсулина в поджелудочной железе птиц. Демель и Крамер[6] не обнаружили этого у собак. При учете вышеприведенных данных о получении инсулина новейшими методами эти старые наблюдения не представляют большого интереса.

---

[1] Mansfeld G. u. Szirtes L., Arch. f. exper. Path. 130, I, 1928; см. также Alpern D. E. u. Besuglow W. P.,, Klin. Wschr., 586, 1928; Demel R. u. Kramer E., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 41, 582, 1929; Friedman G. A. a. Gottesman J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 210, 1923; Banting F. G. a. Best C. H., J. Labor. a. clin. Med., 7, 251, 1922; Allen по Herxheimer.

[2] Pratt J. H. a. Spooner L. H., Arch. int. Med., 7, 665, 1911; Machizuki N., Biochem. Zschr., 150, 125, 1924.

[3] Galehr O. и сотр., Pfl. Arch., 218, 477, 1928; Depisch и сотр.

[4] Herxheimer G. u. Moldenhauer, Handb. inn. Sekr., I, 73, 1932.

[5] Herxheimer G. u. Carpentier E., Beitr. Path. Anat., 76, 270, 1927.

[6] Demel u. Kramer.

Лабарр и Болеман[1] пытались выяснить влияние на продукцию инсулина панкреатического сока, накопившегося в железе вследствие перевязки ее протока; они переливали кровь из vena pancreatico-duodenalis в vena jugularis диабетической собаки. Когда они впрыскивали в перевязанный проток разведенный раствор секретина или 15—20 см³ свежего панкреатического сока, для того чтобы возбудить секрецию поджелудочной железы, у собаки-рецептора не снижался уровень сахара крови.

Впрыскивание раствора поваренной соли и панкреатического сока, инактивированного нагреванием, также не дало снижения количества сахара в крови животного-рецептора, но эфект достигался вливанием n/4 раствора $Na_2CO_3$. Из этих опытов авторы делают вывод, что при помощи ферментативного воздействия или помощью щелочи панкреатического сока можно инактивировать инсулин в островках железы.

Данные о влиянии секретина[2] на выделение инсулина и на уровень сахара крови расходятся. Понижение содержания сахара в крови после впрыскивания препаратов секретина, которое давно наблюдалось многими авторами, несомненно зависело от неизвестных загрязняющих веществ. Очищенный секретин не влияет на уровень сахара крови[3].

**8. Зимняя спячка и дача инсулина.** Ряд наблюдений позволяет считать, что зимняя спячка связана с изменением внутренней секреции поджелудочной железы.

Во время спячки уровень сахара понижен[4]. Перед просыпанием организм согревается и уровень сахара повышается. После ваготомии согревание происходит быстрее[5].

Во время зимней спячки у хомяков лангергансовые островки становятся больше и более многочисленными[6]. Адлер не заметил у ежей увеличение веса поджелудочной железы во время спячки.

**9. Местное воздействие тепла на трансплантат** поджелудочной железы у диабетической собаки вызывало гипогликемию повидимому вследствие прилива крови и вымывание большого количества инсулина[7]. По Гайгеру[8] нагревание крови в сонной артерии вызывало у голодающих собак гипогликемию. Так как эта гипогликемия отсутствовала после предварительной ваготомии или частичного иссечения железы, автор приписывает ее повышенной секреции инсулина, которая возникает в результате импульсов, передаваемых островкам через блуждающий нерв. Однако повторные исследования не подтвердили этих данных[1]. После облучения трансплантата рентгеном неоднократно отмечалось понижение уровня сахара в крови[2]. Поос и Риссе[3] полагают, что рентгеновское облучение повышает секрецию инсулина, так как после облучения диабетических кошек у последних отсутствовало сужение зрачков, наблюдаемое после облучения нормальных животных. По Поосу и Риссе это сужение является выражением повышенной секреции гормона из инсулярных клеток. Это толкование опыта плохо вяжется с данными Лабарра. Лабарр[4] считает, что рентгеновское облучение отсепарированной поджелудочной железы вызывает понижение функции островков лишь посредством увеличенного выделения адреналина из надпочечников. В опытах с анастомозом у рецептора не наступало понижения уровня сахара, если у донора до облучения удалялись надпочечники. Длительное облучение могло настолько повредить трансплантированную железу, что наступал длительный диабет[5].

---

[1] La Barre et Booleman G., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 227, 229, 1931; 109, 587, 1932; Arch. internat. Physiol., 35, 409, 1932.

[2] Still E. U., Physiologic. Rev., II, 328, 1931 (подр. указ. литературы).

[3] Он же и Shpiner L. B., Amer. J. Physiol., 91, 496, 1930.

[4] Endres G., Proc. roy. Soc. Lond., 107, 241, 1930; Dische Z. и сотр., Pfl. Arch., 227, 235, 1931; Boldyreff E. B. a. Stewart J. F., Amer. J. Physiol., 101, II, 1932.

[5] Dubois R., C. r. Soc. Biol., Paris, 46, 219, 1894.

[6] Bierry H. et Kollmann M., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 456, 1928; Mann F. C., Amer. J. Physiol., 41, 173, 1916; см. также Adler L., Handb. norm. path. Physiol., 17, 105, 1926.

[7] Banting F. G. a. Gairns L., Amer. J. Physiol., 68, 24, 1924.

[8] Geiger E., Pfl. Arch., 229, 578, 1932.

При облучении области поджелудочной железы кроликов короткими электрическими волнами[6] не отмечалось определенных изменений сахара крови. При облучении головы в течение ближайших двух часов наступало резкое повышение уровня сахара; за этим повышением следовала явная гипогликемия.

У собак, у которых вследствие частичного удаления железы наступала гликозурия, диабетические симптомы исчезали за несколько дней, если животных из долины перевозили в высокогорную местность[7]. Содержание сахара в крови резко уменьшалось, а выносливость к углеводам увеличивалась. По возвращении к уровню моря снова наступали резкие диабетические явления.

**10. Болевое раздражение** вызывает вместо увеличения уменьшение количества сахара в крови, если у животного до опыта дезиннервированы надпочечники. Возможно, что здесь дело в рефлекторном усилении секреции инсулина[8]; после удаления поджелудочной железы и надпочечников раздражение седалищного нерва больше не влияет на сахар крови[9].

---

[1] Gayet R. et Guillaumie M., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1194, 1933.

[2] Banting a. Gairns.

[3] Poos F. a. Risse O., Arch. f. exper. Path., 112, 176, 1926.

[4] La Barre J. et Lorthivir P., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 722, 1933.

[5] Fischer H. V. и сотр., Amer. J. Physiol., 76, 299, 1926; см. также Risse O. u. Poos F., Arch. f. exper. Path., 108, 122, 1925.

[6] Schliephake E. u. Weissenberg E., Wien. klin. Wschr., 560, 1932.

[7] Goldberger S. и сотр., Boll. Soc. Biol. sper., 7, 522, 1932; по Physiol. Abstr., 18, 130, 1933; см. также Heimann F., Zschr. exper. Med., 78, 223, 1931.

[8] Schtscherbakow S. A. и сотр., Pfl. Arch., 224, 670, 1930.

[9] Simnitzky W. S. и сотр., там же, 225, 648, 1930.

### 11. Дача инсулина при авитаминозах и отравлениях.

При авитаминозах лангергансовые клетки лишь мало меняются[1]. Гистологическая структура островков была исследована при разнообразных отравлениях[2] (мышьяк, пилокарпин и т. д.). Результаты не позволяют сделать определенных выводов о функциональных нарушениях. Во всяком случае они не могут быть серьезными, так как исследованные яды не вызывали длительного повышения или понижения уровня сахара.

Еще неизвестно, в какой мере повышенная секреция инсулина связана с гипогликемией после гуанидина и синталина; несомненно она не является следствием одного только повышения продукции инсулина, так как она наступает и при воздействии названных веществ на диабетических собак[3].

Цунц и Лабарр[4] исследовали влияние впрыскивания синталина методом переключения крови, вытекающей из vena pancreatico-duodenalis в кровяное русло другой собаки, уровень сахара в крови которой служил индикатором секреции инсулина. Согласно этим опытам синталин, а также гуанидин, из которого он получается, вызывают увеличение инсулярной секреции путем возбуждения центральной нервной системы.

Ваготомия прекращает сахаропонижающее действие обоих веществ.

Желчекислые соли (холевая, дезоксихолевая и дегидрохолевая кислота) понижают уровень сахара нормальных животных; это понижение отсутствует у апанкреатических животных[5]; повидимому оно является выражением повышенной секреции инсулина.

Миртиллин (экстракт из листьев Ericacea) явно обладает сходным действием, так как он устраняет диабетические явления после частичного удаления железы у собаки[6] и не действует после полной экстирпации[7].

---

[1] McCarrison по Bickel A. u. Collazo J. A., Dtsch. med. Wschr., 1408, 1923; Borghi B. по Ber. Physiol., 50, 756, 1929.

[2] Лит. у Biedl A., Inn. Sekr., 3 Aufl., II Teil, стр. 374, 1916.

[3] Frank E. и сотр., Arch. f. exper. Path., 115, 55, 1926; Klin. Wschr., 1896, 1928; Bischoff F. и сотр., J. of biol. Chem., 81, 325, 1929; см. тоже Clark G. A., J. of Physiol., 58, 294, 1924; Bodo R. u. Marks H. P., там же, 65, 83, 1928; Rathery F. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 282, 1928; Küng O., Zschr. Med., 88, 42, 1933 (лит.).

[4] Zunz E. et La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 97, 1801, 1927; Arch. internat. Pharmacodynamie, 34, 442, 1928; см. тоже Clark G. A., J. of Physiol., 59, 466, 1924/1925.

[5] Horsters H., Zschr. exper. Med., 66, 129, 1929.

[6] Allen F. M., J. amer. med. Assoc., 89, 1577, 1927; Best C. H., Wien. med. Wschr., I, 1932.

[7] Chaikoff. a. Soskin по Macleod J. J. R., Lancet 2, 512, 1930.

Гистологические данные[1] позволили неоднократно утверждать, что флоридзин действует на функцию инсулярного аппарата. Однако даже длительный подвоз флоридзина не вызывает гистологических изменений в инсулярных клетках морских свинок и кроликов[2]. После отравления флоридзином содержание инсулина в железе не уменьшается[3]. Уровень сахара крови собаки, которой была пересажена изолированная поджелудочная железа другой собаки путем наложения анастомоза на сонную артерию и яремную вену, не изменялся при введении ацетилхолина, пилокарпина, эрготамина, никотина и метиленовой синьки в кровяное русло пересаженного органа[4].

## XIV. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНСУЛЯРНОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ОРГАНОВ С ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИЕЙ

### а) Надпочечник[5]

**1. Мозговое вещество надпочечников.** В первом томе настоящего руководства было уже указано, что наводнение крови сахаром после адреналина не может являться следствием пониженной функции инсулярного аппарата, так как повышение уровня сахара и гликозурия после адреналина наступают и после удаления поджелудочной железы[6].

Опыты с адреналином у диабетических животных позволили притти к следующим выводам: если диабетическим животным в течение суток повторно вводить большие количества адреналина, у них даже при безуглеводном питании резко повышается выделение сахара и азота.

Выше мы уже упоминали, что диабетические животные еще могут накоплять гликоген в печени и мышцах, правда в меньшем количестве, чем здоровые. В опытах Больмана, Мана и Вильгельми[7] на диабетических собаках количество сахара, выделенное под влиянием адреналина, через 4 дня после прекращения дачи инсулина соответствовало уменьшению содержания гликогена в мышцах. Надо считать, что увеличенное выделение сахара у диабетических животных после адреналина зависит от этого, а не от превращения жира в углеводы, как предполагают Хайков и Вебер[1] на основании их опытов.

---

[1] См. Biedl.

[2] Leersum E. C. v. u. Polenaar K., Arch. f. exper. Path., 62, 266, 1910; Allen F. M., J. metabol. Res., 3, 65, 589, 623, 1923; цит. по Nash T. P., Jr. Physiol. Rev., 7, 406, 1927.

[3] Nash T. P. a. Benedict S. R., J. of Physiol., 61, 423, 1924; Cori G. T., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 74, 1925; Amer. J. Physiol., 71, 708, 1924—1925.

[4] Goglia V. G., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 500, 1931.

[5] См. Cori C. F., Physiologic. Rev., II, 143, 1931.

[6] Colwell A. B. a. Bright E. M., Amer. J. Physiol., 92, 555, 1930.

[7] Bollman J. L. a. Mannu F. C.; Wilhelmj Ch. M., J. of biol. Chem., 93, 83, 1931; Chambers W. H. и сотр., там же, 97, 525, 1932.

Если длительное время давать адреналин собакам с частично удаленной поджелудочной железой, латентный диабет не проявляется[2]; следовательно инсулярные клетки не повреждаются (гистологическое исследование островков животных, получавших адреналин, не дало ценных результатов[3]). Адреналин вызывает резкое повышение выделения сахара и азота лишь при явном диабете.

Наблюдения над изолированной, искусственно питаемой печенью диабетических черепах позволяет предположить, что при отсутствии инсулина адреналин вызывает энергичное расщепление гликогена.

Понижение уровня сахара крови, следующее за повышением его после адреналина, возможно является следствием выделения инсулина из-за гипергликемии[4]. Цунц и Лабарр[5] доказали увеличение выделения инсулина адреналином в опытах с проведением крови из vena pancreatico-duodenalis другому животному. В некоторых отношениях инсулин и адреналин действуют на обмен веществ как антагонисты. Впрыскивание адреналина лягушкам вызывает у них как при аэробных, так и при анаэробных условиях повышение содержания сахара во всем организме; это не наблюдается, если животным за 18—24 часа до адреналина впрыснуть инсулин[6]. Повышение уровня сахара крови, вызываемое впрыскиванием адреналина, уменьшается инсулином. В повышенном исчезновении сахара повидимому играет роль усиленное сжигание сахара под влиянием инсулина, которое тормозится адреналином, а особенно задержка адреналинового гликогенолиза в печени[7] и мышцах[8].

---

[1] Chaikoff I. L. a. Weber I. J., J. of biol. Chem., 76, 813, 1928; См. против — Rapport D., Physiol. Rev., 10, 349, 1930; Ralli E. P. и сотр., Amer. J. Physiol., 96, 331, 1931.

[2] Allen F. M., J. metabol. Res., 3, 589, 1923.

[3] См. у Biedl A., Inn. Sekretion, 3 Aufl., Teil II, стр. 374, 1916; см. то же Poll H., Anat. Anz., 71 (доб. журнал), 179, 1930/31; Samson P. C., J. Amer. Med. Assoc., 99, 685, 1932; он же, Arch. of Path., 13, 745, 1932; Tate Y., Okayama-Igakkai—Zasshi (Японск.), 45, 176, 1930.

[4] Samson P. C. u. Jacobs H. R. D., Amer. J. Physiol., 99, 433, 1932; см. его, там же, 103, 255, 1933.

[5] Zunz E. a. La Barre J., Arch. internat. Physiol., 29, 281, 1927; C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 124, 1931.

[6] Buchwald K. W. u. Cori C. F., J. of biol. Chem., 92, 355, 1931.

[7] v. Issekutz B., Biochem. Zschr., 147, 264, 1924; Satoh H., Tohoku J. exper. Med., 13, 6, 40, 1929.

[8] Cori C. F. u. Buchwald K. W., J. of biol. Chem., 87, XXXVIII, 1930; 92, 355, 1931.

Инсулин противодействует также действию адреналина на жир[1] и белок[2] печени и на образование в ней ацетальдегида[3].

С другой стороны, инсулин вовсе не влияет или лишь незначительно препятствует увеличению количества молочной кислоты в крови после адреналина[4].

Впрыскивание адреналина может временно прекратить при одновременном повышении уровня сахара крови гипогликемические явления, возникающие у холодно- и теплокровных после подвоза инсулина[5]. Все же впрыскивание адреналина действует менее верно, чем подвоз декстрозы. Впрыскивание соответственно больших количеств адреналина может парализовать гипогликемическое действие крупных доз инсулина[6].

При микроскопическом исследовании островков мышиной поджелудочной железы in situ удалось установить уменьшение кровообращения в инсулярной ткани после вливания растворов адреналина (0,01—0,05 см$^3$ раствора 1/10 000 до 1/1 000 000[7]).

Инсулиново-адреналиновый антагонизм повидимому играет роль при инсулиновой гипогликемии. Рядом опытов удалось доказать, что во время этой гипогликемии имеет место выделение адреналина, вызываемое центральным раздражением, которое может вызвать обеднение надпочечников адреналином[8].

Количество адреналина, выделяемое во время понижения уровня сахара от инсулина, достаточно для мобилизации сахара в таком размере, чтобы активно противодействовать инсулиновой гипогликемии. Поэтому после удаления надпочечников[9] или после дезиннервации надпочечников путем перерезки или выключения splanchnicus'a[10] для того, чтобы вызвать тяжелое гипогликемическое состояние достаточны относительно небольшие дозы инсулина. Имеются впрочем наблюдения, согласно которым удаление надпочечников у кроликов и крыс не повышает их чувствительность к инсулину[1]. Адреналин, выделенный во время инсулиновой гипогликемии, повидимому ответственен за то, что мышцы животных, погибших от инсулиновых судорог, особенно бедны гликогеном и вследствие этого необыкновенно быстро коченеют; у животных, лишенных надпочечников, это быстрое трупное окоченение отсутствует[2].

---

[1] Satoh.

[2] Paschkis K., Klin. Wschr., 1293, 1929.

[3] Gottschalk A., Biochem. Zschr., 155, 348, 1925.

[4] Cori C. F. и G. T., J. of biol. Chem., 84, 683, 1929; Cori G. T. и сотр., там же, 86, 375, 1930; см. Buchwald u. Cori.

[5] Gottschalk A., Biochem. Zschr., 159, 502, 1925; Winter L. B. и Smith W. S., J. of Physiol., 58, 327, 1924; Banting F. G. и сотр., Amer. J. Physiol., 62, 162, 1922; Burn J. H., J. of Physiol., 57, 318, 1923; Mueller E. F. и сотр., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 22, 142, 1925; Brugsch T. и сотр., Biochem. Zschr., 147, 117, 1924; Geiling E. M. K. и сотр., J. of Pharmacol., 36, 235, 1929; Dworkin, Amer. J. Physiol., 98, 467, 1931 и др.

[6] De Nayer P. P., C. r. Soc. Biol., Paris, III, 1049, 1932.

[7] Berg N. B., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 27, 696, 1930.

[8] Saito S., Tohoku J. exper. Med., 12, 263, 1929; Nikolaeff M. P., Arch. f. exper. Path., 141, 225, 1929; Dworkin, Amer. J. Physiol., 96, 311, 1931; Collin R. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 66, 1931.

[9] См. также Basiliou B. и Zell F., Biochem. Zschr., 238, 427, 1931; Tada H., Tohoku J. exper. Med., 17, 588, 1931; Bischoff F. и сотр., Amer. J. Physiol., 99, 253, 1932; Casas Sanchés J., по Kongr. Zbl. inn. Med., 70, 757, 1933.

[10] Dworkin S., Amer. J. Physiol., 98, 467, 1931.

Выше мы уже упоминали о том, что увеличение количества гексозо-монофосфорной кислоты в мышцах зависит от выделения адреналина. Так как адреналин уменьшает запасы гликогена в организме, дача этого гормона накануне введения инсулина усиливает действие последнего на уровень сахара[3].

Выше мы уже говорили[4], что не все влияния адреналина встречают антагониста в инсулине. Опыты, проведенные на изолированных органах для выяснения вопроса об адреналино-инсулиновом антагонизме, нуждаются в проверке с применением чистого, кристаллизированного инсулина. После длительной дачи инсулина надпочечники голубей становятся тяжелее[5]; через некоторое время после прекращения длительного введения инсулина количество адреналина в надпочечниках кролика необыкновенно повышается.

Клетки из центральной нервной системы кольчатых червей, изготовляющие адреналин, теряют адреналин, если их положить в раствор инсулина[6].

По старым данным выключение продукции адреналина путем перевязки нервов надпочечника[7] или удаления всей железы[8] предупреждает или ослабляет диабет после выпадения поджелудочной железы. Но Стюарт и Рогов[9] указывают, что животные, лишенные надпочечников, реагируют на удаление поджелудочной железы как нормальные. Повышение газообмена, наблюдаемое у кошек после удаления поджелудочной железы, не изменяется после удаления надпочечников[1].

---

[1] Stewart G. N. и Rogoff, J. M. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 339, 1923.

[2] Poos F. и Risse O., Arch. f. exper. Path., 112, 176, 1926; см. также Baur H. и сотр., Münch. med. Wschr., 169, 541, 1924.

[3] Sahuyn M. a. Blatherwick N. R., J. of biol. Chem., 79, 443, 1928.

[4] Tada S., Tohoku J. exper. Med., 15, 50, 1930; см. также Bodo R. C. и Neuwirth I., Amer. J. Physiol., 103, 5, 1933.

[5] Riddle O. и сотр., Amer. J. Physiol., 68, 461, 1928.

[6] Poll H., Naturwiss., 19, 397, 1931.

[7] Zuelzer G. и сотр., Dtsch. med. Wschr., 1380, 1908.

[8] Hédon E. et Giraud G., C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 1310, 1920.

[9] Stewart G. N. и Rogoff J. M., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 20, 339, 1923; см. также Allen F. M., J. metabol. Res., 2, 219, 1922; 3, 589, 1923; Houssay B. A. и Lewis J. T., Amer. J. Physiol., 70, 512, 1923.

На основании недостаточных опытов Чиминато[2] утверждает, что дезиннервация надпочечников благоприятно влияет на диабет. Проверочные исследования показали, что это утверждение не соответствует истине[3]. Имеются указания, что при диабете значительно уменьшается запас адреналина в надпочечниках. Однако точные исследования секреции адреналина во время заболевания отсутствуют. Лабарр и Усса[4] пытались определить и сравнить содержание адреналина в венозной крови надпочечника нормальных и диабетических собак методом изолированной кишки кролика. Можно сомневаться в том, в какой мере чувствительность и точность этого метода достаточны для разрешения этого вопроса.

При диабете человека в надпочечниках не было обнаружено типичных гистологических изменений[5]. При экспериментальном диабете отсутствовали характерные признаки изменившейся функции[6].

Гипогликемия после инсулина вызывает резкое понижение содержания холестерина в надпочечниках[7].

В томе I мы уже говорили о понижении уровня сахара крови после удаления надпочечника у нормальных животных.

**2. Кора надпочечников.** В противоположность Стюарту и Рогову в последнее время были подтверждены старые данные о влиянии удаления надпочечников на диабет. После этой операции содержание сахара в крови апанкреатических кошек[8] и собак[9] снизилось до гипогликемического уровня. Содержание гликогена в печени и мышцах резче снижалось у диабетических кошек, лишенных надпочечников, чем у животных, лишенных только поджелудочной железы. При одновременном удалении у собаки поджелудочной железы и надпочечников уровень сахара крови поднимался не так резко, например за 12 часов лишь до 143 мг%.

---

[1] Ring G. C. a. Hamper C. W., Amer. J. Physiol., 104, 298, 1933.

[2] Ciminata A., Boll. Soc. Biol. sper., 3, 1251, 1928; Klin. Wschr., 189, 1928; Arch. Pat. e Clin. med., 8, 79, 1929; Klin. Wschr., 150, 1932.

[3] Turcatti E., C. r. Soc. Biol., Paris, 102, 466, 1929; Formiguera R. C. и Puche J., там же, 108, 171, 1931; Gondard L., там же, 112, 1036, 1930; Nothmann M., Klin. Wschr., 774, 1932; Viale G., там же, 467, 1933.

[4] La Barre J. u. Houssa P., Ann. de Physiol., 8, 340, 1932.

[5] Kraus E. J. u. Weichselbaum A., Handb. spez. path. Anat. Hist., 5, II, 705, 1929; Herxheimer G., Handb. inn. Sekr., I, 99, 1928.

[6] Langfeldt E., Acta med. scand., Stockh , 53, 1, 1920.

[7] Chamberlain E. N., J. of Physiol., 70, 441, 1931.

[8] Britton S. W. u. Silvette H., Amer. J. Physiol., 100, 701, 1923; литер.

[9] Viale G., Arch. ital. de Biol., Pisa, 87, 155, 1932; он же, Klin. Wschr., 467, 1933.

Исследователи полагают, что снижение количества сахара крови после удаления надпочечников у диабетических животных зависит от выпадения функции коры надпочечников.

Подвозом экстракта коры надпочечников[1] диабетической собаке, жизнь которой сохранялась инсулином и кормлением поджелудочной железой, удалось наполовину сократить выделение азота и резко уменьшить выделение сахара (например с 25—30 г в сутки до 0,5 г). Однако несмотря на продолжающийся подвоз экстракта выделение сахара и азота снова повысилось через 4—6 дней; после 8-дневного перерыва экстракт снова был действителен.

## б) Щитовидная железа

При гистологическом исследовании инсулярных клеток после тиреоидектомии иногда обнаруживали их гиперплазию. Но анатомические изменения[2] не позволяют сделать выводов об изменении функции инсулярного аппарата, в особенности потому, что при атиреозе человека часто отсутствуют малейшие признаки гиперплазии. Кормление щитовидной железой вызывает значительное увеличение поджелудочной железы, но в этом увеличении не участвуют инсулярные клетки.

Наоборот, после больших количеств щитовидной железы в последних обнаруживаются признаки дегенерации и атрофии[3]. Впрыскивание тироксина[4] действует на мышей так же, как подвоз щитовидной железы. Инсулярные клетки резко атрофируются, и масса инсулярной ткани может снизиться до половины нормы.

Методом переливания крови не удалось с уверенностью доказать, что впрыскивание тироксина и тиреоглобулина вызывает у собаки увеличение секреции инсулина[5].

Таким образом гистологические данные говорят за то, что резкое увеличение содержания гормона щитовидной железы в животном организме сокращает функцию инсулярных клеток в поджелудочной железе.

Этому как будто противоречит наблюдение, согласно которому дача сахара кролику, предварительно получавшему щитовидную железу, вызывает более резкую вторичную гипогликемию, чем у нормального животного. Она может быть настолько сильна, что наступает гипогликемический шок[1]. До и после него часто устанавливается резкая гипергликемия. Можно однако считать, что гипогликемия не является следствием повышенного выделения инсулина, вызванного дачей сахара, а связана с обеднением печени и мышц гликогеном вследствие подвоза щитовидной железы. Инсулин же действует сильнее, так как запасы гликогена в организме невелики. Это толкование опирается также на результаты опытов Тиитсо и Меклода[2]. Эти авторы нашли, что если после 5—6-дневной предварительной дачи щитовидной железы ввести кролику сахар под кожу, уровень сахара крови повышается у него больше, чем до кормления щитовидной железой. С другой стороны, если давать щитовидную железу дольше, чем 10 дней, то содержание сахара крови повышается лишь незначительно, повидимому к этому времени содержание гликогена в организме уже невелико.

---

[1] Kochler A. E., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 989, 1931.

[2] Lorand M. A., C. r. Soc. Biol., Paris, 56, 500, 1904; Falta W., Wien. klin. Wschr., 1059, 1909; Tatum A. T., J. of exper. Med., 17, 636, 1913; Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 255, 1917; Wegelin C., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 57, 1926.

[3] Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 256, 1917; Herring P. T., там же, 231; см. также Wegelin и вышеуказ., 401.

[4] Glaser M., Zschr. Anat., 80, 704, 1926; Zschr. wiss. Biol., 107, 98, 1926; см. против Florentin P. u. Watrin I., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 111, 1929; 107, 372, 1931.

[5] Zunz E. u. La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 225, 1931; 110, 95, 1001, 1932; Arch. internat. Physiol., 35, 286, 1932.

У собак, у которых удалена большая часть поджелудочной железы, кормление щитовидной железой усиливает гликозурию или ухудшает диабет[3]. Должно быть в возникновении гликозурии, которая может появиться и при наводнении здорового организма гормоном щитовидной железы, участвует отсутствие функции инсулярного аппарата. При базедовой болезни нередко образуется диабет[4] и часто наблюдается атрофия инсулярного аппарата.

Тиреоидектомия может иногда несколько смягчить гипергликемию при диабете у собак[5]. По Эппингеру и его сотрудникам[6] предварительная тиреоидектомия задерживает у голодающих собак повышение белкового обмена, наступающее после удаления поджелудочной железы. В опытах Ириара диабет у тиреоидектомированных собак протекал так же, как у животных, лишенных только поджелудочной железы. Неизвестно, меняется ли в моче коефициент декстроза/азот[7]. Одновременное удаление поджелудочной и щитовидной железы не задерживает у кошек диабетического повышения газообмена[1].

---

[1] Marks H. P., J. of Physiol., 60, 402, 1925; см. также Hoet J. P. u. Marks H. P., Proc. roy. Soc., Lond., 100, 72, 1926.

[2] Tiitso M., по Macleod J. J. R., Lancet, II, 512, 1930.

[3] Shpiner L. B., Amer. J. Physiol., 83, 134, 1927/28; лит., 92, 672, 1930; Yriart M., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 128, 1930; см. также Allen F. M., J. Metabol. Res., 2, 219, 1922.

[4] Wegelin и вышеуказ., 401; см. также напр. Rohdenburg G. L., Endocrinology, 4, 63, 1920; Holcomb, B., там же, 13, 467, 1929; Ginsberg A. M., там же, 15, 225, 1931; лит.

[5] Friedmann G. A. a. Gottesmann J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 210, 1923; Allen F. M., J. metabol. Res., 2, 219, 1922; Baronoff W. G., Zschr. exper. Med., 59, 222, 1928; Wolfson H., Amer. J. Physiol., 81, 453, 1927; лит.

[6] Eppinger H., Falta W. u. Rudinger C., Zschr. klin. Med., 66, I, 1928; см. против—Yriart.

[7] Eppinger и сотр., Yriart.

У головастиков после удаления поджелудочной железы метаморфоз наступает в нормальное время: таким образом инсулярные клетки этих животных не влияют на щитовидную железу. Без достаточных оснований связывают накопление гликогена в печени головастиков, кормленных щитовидной железой, с повышенным выделением инсулина[2]. У диабетиков, особенно у молодых людей, часто находят паренхиматозный зоб[3]. Лангфельд[4] указывает, что он наблюдал у некоторых апанкреатических собак резкое разрастание эпителия щитовидной железы. Еще не решено, зависит ли резкое увеличение содержания иода в щитовидной железе собак после удаления поджелудочной железы от выпадения внутренней секреции инсулярных клеток[5].

У кроликов и морских свинок инсулин не имеет определенного влияния на структуру ткани щитовидной железы. Имеются указания, что после повторных впрыскиваний инсулина возможно обнаружить гистологические признаки повышенной внутрисекреторной деятельности[6].

Многие авторы отмечают, что после тиреоидектомии, произведенной за некоторое время до введения инсулина, последний гораздо сильнее влияет на углеводный обмен кроликов, морских свинок, кошек и собак; судорожная доза на много меньше, чем у нормальных животных[7].

Так например Берн и Маркс нашли у кроликов следующие минимальные судорожные дозы.

| | До | После |
|---|---|---|
| | тиреоидектомии | |
| 1. | 1,6 мг на 1 кг | 0,25 мг на 1 кг |
| 2. | 1,2 » » 1 » | 0,25 » » 1 » |
| 3. | 1,08 » » 1 » | 0,25 » » 1 » |
| 4. | 0,53 » » 1 » | 0,2 » » 1 » |
| 5. | 0,4 » » 1 » | 0,15 » » 1 » |
| 6. | 0,27 » » 1 » | 0,22 » » 1 » |
| 7. | 0,15 » » 1 » | 0,075 » » 1 » |

---

[1] Ring G. C. a. Hampel C. W., Amer. J. Physiol., 104, 298, 1933.

[2] Aron M., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 215, 1928.

[3] Kraus E. J. u. Weichselbaum A., Handb. spez. path., Anat. Hist., 5, II, 705, 1929; Herxheimer G., Handb. inn. Secr., I, 99, 1928.

[4] Langfeldt E., Acta med. scand., Stockh., 53, I, 1920.

[5] Sweet J. E. a. Ellis J. W., J. of exper. Med., 39, 63, 1924.

[6] Nicholson F. M., J. of exper. Med., 39, 63, 1924; Watrin J. et Florentin P., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, III, 1929; Collin R. и сотр., там же, 108, 64, 1931; Rev. franc. Endocrin., 10, 271, 1932; Räihä C. E., Skand. Arch. Physiol., 58, 8, Berl. u. Lpzg., 1929; он же и U. Uotila, там же, 65, 287, 1933.

[7] Ducheneau L., C. r. Soc. Biol., Paris, 90, 248, 1924; Houssay B. A. и сотр., там же, 91, 478, 1037, 1924; 93, 877, 1925; Burn J. H. a. Marks H. P., J. of Physiol., 59, VIII, 1924/25; 60, 131, 1925. Britton S. W. u. Myers W. K., Amer. J. Physiol., 84, 132, 1927; Bodansky A., J. of biol. Chem., 63, LXVI, 1925; Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 21, 46, 1923; Bose J. P., Indian. J. med. Res., 18, 227, 1930.

Если тиреоидектомия была произведена за 5—6 недель, то по Бриттону и Майерсу повышенная чувствительность к инсулину превращается в пониженную (у кошки).

Возможно, что упомянутое повышение чувствительности к инсулину может быть связано с повышением выносливости к углеводам, которое часто наблюдается после тиреоидектомии. Однако этот факт не может играть особой роли, так как тиреоидектомия ведет лишь к незначительной гипогликемии, а часто вовсе не влияет на уровень сахара крови. Необходимо следовательно считать, что секреция инсулина сокращается в соответствии с повышением чувствительности к этому гормону. У диабетических собак инсулин также сильнее понижает уровень сахара крови, если в свое время у них была удалена и щитовидная железа[1]. У нормальных животных подвоз небольших количеств щитовидной железы ослабляет действие инсулина. Животные отчасти реагируют на инсулин после предварительной обработки их щитовидной железой или тироксином более слабым снижением уровня сахара[2]. Однако в других опытах этот антагонизм отсутствовал[3]. После энергичной обработки щитовидной железой, вследствие которой исчезает гликоген печени, инсулин может вызвать смертельную гипогликемию[4]. По Боданскому[5] подвоз тироксина хотя и не ослабляет размер снижения количества сахара в крови под влиянием инсулина, но вызывает более медленное возвращение его к нормальному уровню. Если резко снизить при помощи тироксина содержание гликогена в печени[6], то одновременное введение виноградного сахара и инсулина вызывает значительное накопление его. При постоянном отравлении тироксином можно, давая инсулин и левулозу, предупредить исчезновение гликогена из печени морской свинки, но этим путем невозможно бороться с потерей веса[7].

Предварительная дача дииодтирозина не изменяет действия инсулина на сахар крови кролика[8].

Следующие наблюдения также подтверждают антагонизм действия гормона щитовидной железы и инсулина: действие продуктов щитовидной железы на метаморфоз амфибий может быть задержано или прекращено инсулином[1]. У крыс повышение обмена после кормления щитовидной железой уменьшается впрыскиваниями инсулина и сахара[2]. У мышей этим путем предупреждается потеря организмом жира[3], которая вызывается кормлением щитовидной железой. Резкое повышение окислительных процессов, которое наступает у животных, подверженных зимней спячке после впрыскиваний вытяжек из щитовидной железы ослабляется или вовсе отсутствует, если одновременно вводить экстракты из поджелудочной железы ежей, находящихся в спячке[4] (желательно проверить эти опыты с инсулином и тироксином).

---

[1] Aszodi Z. u. Ernst Z., Pfl. Arch., 215, 431, 1927.

[2] Burge W. E. a. Williams M., Amer. J. Physiol., 81, 307, 1927. Ehrismann O., Arch. f. exper. Path., 121, 299, 1927; König W., Klin. Wschr., 634, 1929; Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 91, 1037, 1924; Burn u. Makrs.

[3] Magenta M. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 89, 1125, 1923; Burn J. H., J. of Physiol., 57, XXXVIII, 318, 1923; Winter L. B. a. Smith W., J. of Physiol., 58, 327, 1923.

[4] Marks H. P., J. of Physiol., 60, 402, 1925.

[5] Bodansky A., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 20, 538, 1923; Quart. J. exper. Physiol., 1923; добавл. 62.

[6] Althausern T. L., Ann. int. Med., 6, 193, 1932.

[7] Knittel G. и сотр., Zschr exper. Med., 76, 362, 1931.

[8] Hinsberg K. u. Thelen T., Klin. Wschr., 1878, 1932.

Обмен пуриновых оснований, который резко повышен при базедовой болезни[5], ограничивается лечением инсулином.

По Тада[6] изолированная кишка тиреоидектомированных кроликов менее чувствительна, а кишка кролика, кормленного железой, более чувствительна к тормозящему влиянию инсулина.

## в) Гипофиз

**1. Передняя доля гипофиза.** Если у жабы (bufo arenarum, Hens) до удаления поджелудочной железы произвести гипофизектомию, то в большинстве случаев диабетические явления ослабляются или вовсе не возникают[7]. Количество сахара в крови не увеличивается или увеличивается гораздо менее сильно.

Подобного рода наблюдения были сделаны и над другими земноводными рыбами и гадами. У musteris canis[8] сахар крови после удаления поджелудочной железы поднимается с 105 мг% в среднем (65—137 мг% у 10 животных) до 402 мг% (350—431). Одна только гипофизектомия не влияет на сахар крови. При удалении же обеих желез сахар в среднем подымается лишь до 288 мг%.

В соответствии с низким уровнем сахара в крови гликозурия отсутствует или встречается реже. Удаление у жабы доли железы, соответствующей передней доле гипофиза у млекопитающих, вызывает сходный результат. После повреждения tuber cinereum или infundibulum панкреатомия реже вызывает гликозурию[1]. Обеднение печени гликогеном, наступающее после панкреатомии, может быть повидимому частично предупреждено удалением передней доли, но не удалением всего гипофиза[2].

---

[1] Lundberg E., Acta med. scand., Stockh., 64, 470, 1926; Gessner W., Zschr. Biol., 86, 67, 1927; Abderhalden E., Pfl. Arch., 206, 467, 1924.

[2] Okumura T., Biochem. Zschr., 176, 325, 1926.

[3] Omura S., Fol. endocrin. jap., 5, 118, 1930.

[4] Adler L., Arch. f. exper. Path., 91, 110, 1921.

[5] Ogawa T. a. Shingu S., Fol. endocrin. jap., 7, 39, 1931.

[6] Tada S., Tohoku J. exper. Med., 14, 400, 1929.

[7] Houssay, B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 407, 1930; Pfl. Arch., 227, 239, 1931; C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 469, 1933; Campos C. A. и сотр., там же, 113, 467, 1933.

[8] Crias O., Biol. Bull., 63, 477, 1932.

Пересадка[3] гипофиза жабе с удаленной поджелудочной железой и гипофизом снова вызывает гликозурию и повышение уровня сахара в крови. Оказалось, что это особенно свойственно передней доле железы. Пересадка средней доли гипофиза дает гораздо меньший эфект. Подвоз экстрактов из передней доли железы дает тот же результат[4].

На бесхвостых амфибий энергично действовали также препараты из передней доли гипофиза рыб, птиц и млекопитающих. С другой стороны, у змеи aphis meremmii не удалось снова вызвать гипергликемию и гликозурию, если подвозить животному, лишенному гипофиза и поджелудочной железы, экстракт доли железы амфибий или передней доли того же вида животного.

Механизм этого действия не выяснен. В то время как пересадка передней доли несколько повышает содержание гликогена в печени и мышцах нормальной жабы, она не дает того же результата при пересадке животному, лишенному поджелудочной железы и гипофиза[5]. Пересадка передней доли не вызывает диабета, если предварительно была удалена печень[6]; но снижение уровня сахара, вызываемое удалением печени у диабетической жабы, протекает медленнее при пересадке передней доли; содержание гликогена в мышцах остается более высоким, чем у диабетических жаб, лишенных печени, которым не была пересажена передняя доля[7].

Удаление других органов, например пищеварительного тракта, надпочечников, щитовидной железы, половых желез, не влияет на возникновение гликозурии и гипергликемии после подвоза передней доли. Если удалить у гипофизэктомированной собаки поджелудочную железу[8], уровень сахара крови поднимается не так резко, как у нормального животного. Обычно он не превышает 300 мг%.

---

[1] Houssay u. Biasotti, а также Schürmeyer A., Klin. Wschr., 2311, 1926; Orias.

[2] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 407, 1930.

[3] Houssay u. Biasotti W., там же, Pfl. Arch., 227, 239, 1931; C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 469, 1933; Campos и сотр.

[4] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 733, 1931; 113, 469, 1933.

[5] Houssay B. A. et Biasotti A., там же, 104, 407, 1930; Pfl. Arch., 227, 239, 1931.

[6] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 469, 1933.

[7] Campos и сотр.

[8] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 121, 1930; Pfl. Arch., 227, 664, 1931.

В соответствии с этим гликозурия не так значительна, и количество мочи не всегда увеличивается. Выделение кетоновых тел уменьшается[1].

Удаление гипофиза у диабетического животного вызывает более легкое течение болезни.

Гипергликемия и гликозурия уменьшаются, потеря веса не так значительна (табл. 37).

*Таблица 37 (по Гуссею и Биозотти)*

**Собака 8,4 кг, панкреатический диабет. Гипофизектомия через 40 дней после панкреатомии. Питание 400 г мяса в сутки (животное погибло через 6 месяцев после панкреатомии)**

| Периоды опыта | Количество мочи в см³ | Сахар мочи в г | Сахар крови в мг% | Потеря веса в г |
|---|---|---|---|---|
| | Средние суточные данные | | | |
| До удаления гипофиза | | | | |
| 8 дней с инсулином . . | 677 | 0 | 98 | 0 |
| 5 дней без инсулина . . | 1 000 | 38 | 422 | 220 |
| После удаления гипофиза | | | | |
| 30 дней без инсулина | 1 064 | 17 | 212—280 | 46 |

Такие гипофизектомированные собаки, не получающие инсулина, относительно мало подвержены инфекциям, что несомненно связано с легким течением экспериментального диабета. Особенно бросается в глаза большая живучесть этих животных. В то время как диабетические собаки несмотря на самый тщательный уход без инсулина редко живут больше месяца, у Гуссея и Биозотти животные без поджелудочной железы и гипофиза жили без инсулина или после прекращения дачи инсулина 2—5 месяцев. Газообмен этих собак отчасти несколько понижен, отчасти же немного повышен. Подвезенный сахар полностью не выделяется в мочу. Например при добавке 100 г тростникового сахара у трех собак количество сахара в моче повышалось только на 35, 43 и 70 г. Дыхательный коефициент повышался после дачи сахара лишь у части исследованных животных. Коефициент декстроза/азот в моче немного ниже, чем при чистом панкреатическом диабете. У 5 собак Гуссей и Биозотти получили цифры, колебавшиеся между 0,7 и 1,85. В противоположность апанкреатическим собакам у животных, лишенных поджелудочной железы и гипофиза, голодание часто, но не всегда уменьшает гликемию и гликозурию. Так например во время одного периода голодания уровень сахара за 1—3 дня опустился до 96—155 мг%. Иногда у таких животных наблюдались даже резкие гипогликемические явления, которые устранялись подвозом сахара[1]. В соответствии с падением уровня сахара крови гликозурия уменьшалась или исчезала. Выделение азота уменьшалось[2]. Коефициент дектроза: азот резко снижался.

---

[1] Houssay u. Biasotti, Rietti C. T., J. of Physiol., 77, 92, 1932.

У собак, лишенных поджелудочной железы и гипофиза, подвоз экстрактов передней доли также устранял последствия выпадения функций гипофиза на диабет. Первоначально такие опыты не давали эфекта, но затем Гуссею и его сотрудникам[3] удалось добиться его при помощи способствующего росту щелочного экстракта из передней доли гипофиза быка, который был приготовлен по указанию Эвенса и Симпсона[4].

Этот экстракт вызывает у нормальной собаки и крысы гипергликемию, гликозурию и кетонурию[5]. Для получения эфекта необходимо в течение нескольких дней давать большие дозы. При ежедневных внутрибрюшинных впрыскиваниях 7—10 см³ экстракта на 1 кг (соответствует 1,5—2 г свежей железы) у 5 из 7 собак через 3—4 дня наступила гликозурия. Они выделяли 1—1,7 г сахара на 1 кг в сутки. Сахар крови поднялся до 170—280 мг%. По прекращении впрыскиваний гликозурия держалась еще 2—3 дня.

Частичное удаление поджелудочной железы способствует действию этого диабетовызывающего экстракта передней доли. Существующий легкий диабет, наступающий после почти полного удаления поджелудочной железы, ухудшается под влиянием этих впрыскиваний и снова улучшается по их прекращении. Ослабленный диабет апанкреатических и агипофизарных собак также обостряется под влиянием больших количеств этого экстракта.

О природе действия экстракта на теплокровных почти ничего неизвестно. Достоверно лишь, что он не влияет, а у нормальных животных по крайней мере влияет не только путем воздействия на инсулярный аппарат.

Вызывая диабет у апанкреатических и агипофизарных жаб, Гуссей и его сотрудники[6] начали исследование происхождения, распределения и химической природы активного вещества.

---

[1] Houssay B. A., Klin. Wschr., 1529, 1932; Braier B., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 1195, 1931.

[2] Houssay u. Biasotti; Houssay; Braier.

[3] Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 479, 1932; 112, 494, 1933.

[4] Evans H. M. a. Simpson M. A., Amer. J. Physiol., 98, 511, 1931.

[5] Evans по Houssay и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 479, 1932; они же, там же, 112, 494, 1933; см. тоже Lucke H. и сотр., Zschr. exper. Med., 88, 65, 1933.

[6] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 733, 1931; он же, Klin. Wschr., 773, 1933.

Из гипофиза амфибий, рептилий, рыб, птиц и млекопитающих можно получить активные экстракты путем мацерации в физиологическом растворе поваренной соли. Хорошо сохраняющийся порошок из ацетоновой вытяжки гипофиза также дает активные экстракты. Наиболее сильное действие получается из железистой доли жабы или соответствующей ей передней доли млекопитающих. менее энергично, но все же хорошо (у жабы) действуют экстракты из parsneuralis—intermedia или из задней доли. Среди вытяжек из других органов лишь экстракты щитовидной железы и яичника коровы прояоляют небольшое, а экстракты из человеческой плаценты непостоянное и также незначительное действие. Иногда удавалось получить довольно активные экстракты из мочи людей, а особенно людей-диабетиков[1]. У нормальных собак кроме щелочных экстрактов передней доли в отдельных случаях уровень сахара крови может быть повышен и экстрактами из мыши и щитовидной железы быка, приготовленный по методу Эвенса и Симпсона. С другой стороны, экстракты из почек так же недействительны, как кислые экстракты из задней доли[2].

Вещества, с которыми связана эта активность, с трудом растворяются в чистых, органических растворителях (ацетон, эфир, метил-этиловый алкоголь, хлороформ, бензин); они растворяются в 60—70% алкоголе. Кипячение их быстро разрушает, они мало постоянны в отношении к щелочам, несколько лучше к кислотам; они не поддаются ультрафильтрации и диализу и легко адсорбируются углем и каолином.

Так как пересадка железистой доли жабы наряду с усилением диабета вызывает овуляцию и выталкивание яйца, пересадка же гипофиза млекопитающих провоцирует лишь диабет, то это действие явно не связано с половым гормоном передней доли[3].

По некоторым наблюдениям однократное или повторное введение инсулина вызывает дегенеративные изменения в передней доле гипофиза[4]. Однако Мутман[5] не мог обнаружить у молодых кроликов гистологических изменений несмотря на повторные впрыскивания инсулина. Коллип и его сотрудники[6] считают, что анатомические изменения, обнаруженные ими у морской свинки (особенно изменение содержания колоида), являются признаком повышенной внутрисекреторной деятельности.

Чувствительность к инсулину повышается у жаб как при полной гипофизектомии, так и при удалении одной только железистой доли[7]. Разрушение regio infundibulo-tuberalis не дает результата. Повторная пересадка железистой доли повышает у агипофизарных жаб сопротивляемость к инсулину, в то время как пересадка pars intermedia neuralis дает лишь самый незначительный эфект. Повышение сопротивляемости повидимому связано с тем[1], что подвоз железистой доли или впрыскивание экстракта передней доли быка выравнивает у жабы потерю сахара крови после гипофизэктомии и вызывает увеличение количества гликогена в мышцах и печени.

---

[1] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 469, 1933.

[2] Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 479, 1932.

[3] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 107, 733, 1931.

[4] Т. I, стр. 179, прим. 5; Watrin J. et Florentin P., C. r. Soc. Biol., Paris, 100, 111, 1929.

[5] Muthmann W., Zschr. exper. Med., 81, 13, 1932.

[6] Collip R. и сотр., Bull. Acad. Méd., Paris, 106, 229, 1931; C. r. Soc. Biol., Paris, 108, 61, 1931; Rev. franc. Endocrin., 10, 271, 1932.

[7] Houssay B. A. et Potick D., C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 940, 1929; Houssay B. A. et Biasotti A., там же, 104, 407, 1930.

Лечение экстрактом передней доли устраняет также у собак[2] пониженную сопротивляемость к инсулину, возникающую после гипофизэктомии или удаления одной только передней доли. Прочное повышение сопротивляемости достигалось однако лишь при даче в течение 5—6 дней больших доз экстракта Эвенса. Однократное внутрибрюшинное впрыскивание, соответствующее 1,5 г свежей железы на 1 кг, не давало уверенного результата, даже если оно производилось за сутки до опыта с инсулином.

По Бему[3] удается путем внутривенного введения больших доз полового гормона передней доли вызвать у кролика гипергликемию и ослабить сахаропонижающее действие инсулина. Пролан не действовал на сахар крови апанкреатической и агипофизарной жабы[4]. Имеются указания на то, что впрыскивание зародышам in utero экстрактов передней доли, возбуждающих деятельность щитовидной железы, ускоряет превращение образований Лагесса в лангергансовые островки поджелудочной железы у зародышей морской свинки[5]. Такие впрыскивания вызывают по Ансельмино увеличение размера и количество островков у крыс[6].

Повреждения инсулярных клеток наблюдаются также при акромегалии человека, которая нередко связана с диабетом[7]; еще невыяснено, играет ли диабетическая задержка секреции инсулина роль при акромегалии. Причина наблюдаемого иногда совместного заболевания сахарным и несахарным диабетом еще неизвестна[8].

**2. Задняя доля гипофиза.** Выше уже сообщалось, что парентеральное введение экстракта из задней доли часто устраняет инсулиновую гипогликемию[9]. Наблюдаемое при этом повышение уровня сахара подвержено значительным индивидуальным колебаниям. Повидимому экстракт задней доли действует на гликоген печени, который под его влиянием переходит в сахар[1]. Этот гликогенолиз[2] должно быть не зависит от выделения адреналина под влиянием подвоза экстракта задней доли, так как повышение уровня сахара наблюдается и у отравленных инсулином кроликов, лишенных надпочечников, если только их печень не слишком бедна гликогеном. Окситоцин—фракция вытяжки из задней доли гипофиза, влияющая на матку, является более сильным антагонистом инсулина, чем вазопресинфракция, действующая на кровяное давление[3].

---

[1] Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 465, 1933.

[2] DiBenedetto E., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 499, 1933; Lucke H. и сотр., Zschr. exper. Med., 87, 103, 1933; 88, 65, 1933.

[3] Böhm F., Zschr. exper. Med., 84, 689, 1932.

[4] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 469, 1933.

[5] Aron M., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 1071, 1933.

[6] Anselmino K. J. и сотр., Klin. Wschr., 1245, 1933.

[7] Kraus E. J. u. Weichselbaum A., Handb. spez. Path. Anat. Hist., 5, II, 705, 1929; Houssay B. A. a. Biasotti A., Endocrinology, 15, 511, 1931, лит.; Houssay B. A., Klin. Wschr., 1529, 1932; Lucke H., Zschr. klin. Med., 122, 23, 1932; Kraus E., J. Med. Klin., 449, 1933 (лит.).

[8] Allan F. N. a. Rowntree L. G., Endocrinology, 15, 97, 1931, литер.; Gellerstedt N. u. Grill C., Acta med. scand., Stockh., 75, 586, 1931 и др.

[9] Geiling E. M. K. и сотр., J. of Pharmacol., 36, 235, 1929; Lambie C. G. u. Redhead F. A., Biochemic. J., 23, 608, 1929; Bischoff F. и сотр., Amer. J. Physiol., 99, 253, 1932.

Активное вещество задней доли не является истинным антагонистом инсулина, который может выключить все влияние инсулина на обмен веществ[4]. Длительный подвоз даже больших количеств вытяжки из задней доли не может вызвать длительную гипергликемию—диабет. Чаще, наоборот, после начального повышения уровня сахара он падает даже ниже нормы[5]. Инсулин не противодействует влиянию задней доли ни на кровяное давление, ни на изолированные органы[6], как например на матку.

Гипофизектомия повышает чувствительность холодно- и теплокровных к инсулину[7]. Механизм повышения чувствительности неизвестен; у жабы[8] в нем повидимому участвует низкий уровень сахара крови и обеднение печени и мышц гликогеном.

Влияние гипофизектомии на структуру инсулярных клеток повидимому еще не исследовано[9].

Должно быть подвоз задней доли вызывает усиленную секрецию инсулина; после вышеупомянутой гипергликемии следует выраженная гипогликемия, которая отсутствует у апанкреатических животных[10]. Блотнер и Фиц указывают, что кровь, взятая через полчаса после удаления задней доли, вызывает понижение уровня сахара при внутривенном введении нормальному животному[1]. Повышение секреции инсулина после впрыскивания экстракта задней доли Лабарр доказал методом переливания венозной крови поджелудочной железы[2].

---

[1] Imrie C. G., J. of Physiol., 67, 264, 1929; Benetato G., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 502, 1931; Bischoff и сотр., см. тоже Lambie C. G., J. of Physiol., 60, XXIII, 1925.

[2] Geiling и сотр., Bischoff F. a. Long M. L., Amer. J. Physiol., 97, 215, 1931; 99, 253, 1932.

[3] Houssay B. A. et Magenta M. A., Rev. Soc. argent. Biol., 5, 99, 1929; C. r. Soc. Biol., Paris, 102, 428, 429, 1929.

[4] См. тоже Houssay B. A. et Potick D., C. r. Soc. Biol., Paris, 101, 940, 1929.

[5] Velhagen K. jun., Arch. f. exper. Path., 142, 127, 1929; Houssay B. A. a. Biasotti A., Endocrinology, 15, 511, 1931; C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 479, 1932.

[6] Velhagen.

[7] Houssay u. Potick; Houssay B. A. et Magenta M. A., C. r. Soc. Biol., Paris, 102, 429, 1929. Rev. Soc. argent. Biol., 5, 99, 1929; Houssay B. A. a. Biasotti A., Endocrinol., 15, 511, 1931; см. тоже Jujimoto Y., Fol. jap. pharmacol., 15, 10, 1932; Kobayashi по di Benedetto E., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 499, 1933.

[8] Houssay B. A. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 465, 1933.

[9] Koster S., Pfl. Arch., 224, 212, 1930.

[10] Velhagen.

При диабете у человека не наблюдается типичных изменений в гипофизе[3]; то же относится к диабету собак[4].

### г) Половые железы

По данным различных исследователей[5] подвоз инсулина задерживает у грызунов овариальный цикл, так что даже отсутствуют типичные для течки изменения в эпителии влагалища. Предполагают, что это действие инсулина зависит от задержки созревания яйца. Кастилло и его сотрудники[6] не обнаружили у взрослой крысы определенных изменений овариального цикла. У молодых животных открытие влагалища и наступление течки под влиянием инсулина проходят в то же время, что и у нормальных контрольных животных. Не удавалось также воздействовать на развитие pubertas praecox, которое у таких животных вызывается пересадкой передней доли гипофиза. Длительное лечение сублетальными дозами инсулина не вызывало у морских свинок самцов анатомических изменений в половых железах[7]. Повторный подвоз инсулина вызывает у голубей длительную задержку овуляции. У петухов появляется резкая атрофия яичек и дегенеративные изменения в семенных канальцах[8].

Удаление яичников у кошек и взрослых кроликов делает их более чувствительными к инсулину[9]. У диабетических собак и кошек отсутствуют типичные изменения в половых железах.[10]

---

[1] Botner H. u. Fitz R., J. clin. Invest., 5, 51, 1927.

[2] La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 104, 113, 1930; см. также Houssay B. A., Endokrinol., 5, 103, 1929.

[3] Herxheimer G., Handb. inn. Sekr., I, 99, 1931; см. против— Kraus.

[4] Langfeldt E., Acta med. scand., Stockh., 53, 1, 1920; см. также Kraus E. J., Beitr. path. Anat., 68, 258, 1921.

[5] Vogt E., Med. Klin., 557, 1927; Cotte G. et Pallot P., C. r. Soc. Biol., Paris, 99, 74, 1928; Courrier R., там же, 99, 1630, 1928; Laffont A. et Schebat L., там же, 102, 285, 1929; Migliavacca A., там же, 104, 1266, 1930; Zschr. Zellforsch., 14, 279, 1931.

[6] Del Castillo E. B. et Calatroni C., C. r. Soc. Biol., Paris, 102, 454, 455, 1929; он же и Cardini C., Rev. Soc. argent. Biol., 6, 225, 1930; C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 117, 1930.

[7] Belkin R. и сотр., Virch. Arch., 280, 414, 1931.

[8] Belkin и сотр.

[9] Myers W. K., Amer. J. Physiol., 89, 610, 1929; Contardo G. B., Boll. Soc. Biol. sper., 7, 98, 1932.

[10] Langfeldt E., Acta med. scand., Stockh., 53,1, 1920; Kraus E. J., Beitr. path. Anat., 68, 258, 1921.

Панкреатомия повидимому вызывает резкую атрофию яичек у петухов[1]. Удаление яичников или яичек у диабетических собак не влияет на течение заболевания[2].

Сопротивляемость к инсулину повышается у кроликов во время беременности[3]. Выше уже было сказано о влиянии беременности на экспериментальный диабет собаки. Беременность и лактация не вызывают гистологических изменений в инсулярных клетках собаки[4]; у мышей, крыс и кроликов [5] островки увеличиваются в размере и количестве.

## д) Околощитовидные железы

Удаление околощитовидных желез у крыс не влияет на гистологическую структуру островков[6]. Одновременное удаление щитовидной железы и эпителиальных телец вызывает у собаки гипертрофию островков.

Паратиреоидектомия не устраняет повышения уровня кальция крови и понижения уровня фосфатов, которое вызывается инсулином; тетанические явления могут исчезнуть[7]. Действие инсулина на сахар крови сохраняется у паратиреопривных животных; гипогликемические судороги после инсулина у них резче, чем у нормальных контрольных животных[8]. После внутримышечного впрыскивания собаке 20 и 50 единиц гормона Коллипа наблюдалось понижение уровня сахара крови. Она не отмечается у диабетических животных[9]. Цунц и лабарр[10] считают, что гормон околощитовидных желез путем непосредственного воздействия на инсулярные клетки вызывает повышенную секрецию инсулина.

Впрыскивание 10—40 единиц гормона Коллипа не изменяет действия инсулина на сахар крови у кролика[11].

У собак, лишенных поджелудочной железы и гипофиза, были обнаружены дегенеративные изменения паращитовидных желез; подобные изменения никогда не были найдены у агипофизарных собак[12].

Подвоз инсулина не изменяет гистологической структуры эпителиальных телец[13].

## е) Эпифиз см. стр. 464

---

[1] Belkin и сотр.

[2] Allen Fr. M., Amer. J. Physiol., 54, 451, 1920; J. metabol. Res., 2, 219, 1922.

[3] Sapegno E., Boll. Soc. Biol. sper., 7, 690, 1932.

[4] Allen.

[5] Akehi T., по Ber. Physiol., 59, 804, 1931; Scarpitti C., Ann. Ostetr., 54, 1895, 1932; Rosenloecher K., Arch. Gynäk., 151, 567, 1932.

[6] Kojima M., Quart. J. exper. Physiol., 11, 256, 1917.

[7] Reed C. J., Amer. J. Physiol., 85, 402, 1928; 89, 239, 1929.

[8] Winter L. B. a. Smith W., J. of Physiol., 58, 108, 1924.

[9] Seelig S., Zschr. exper. Med., 78, 796, 1931; см. против—Högler F. u. Zell F., там же, 86, 144, 1933.

[10] Zunz E. et La Barre J., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1544, 1933.

[11] Högler u. Zell.

[12] Houssay B. A. et Biasotti A., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 121, 1930. Pfl. Arch., 227, 664, 1931.

[13] Collin R. и сотр. Rev. franç., Endocrin., 10, 271, 1932.

## ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

# ЗОБНАЯ ЖЕЛЕЗА

---

## I. ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗОБНОЙ ЖЕЛЕЗЫ[1]

Среди всех органов с доказанной или предполагаемой внутренней секрецией в отношении зобной железы существует наибольшее несоответствие между количеством опытов, проведенных для выяснения ее функций, и теми знаниями, которыми мы обогатились. Физиологический эксперимент оказался не на много счастливее клиники и патологии, которые еще сегодня не выяснили, следует ли приписывать этому органу физиологическое или патофизиологическое значение. В 1845 г., в то время когда многие исследователи предполагали, что тимус выделяет в кровь особый сок, Рестелли впервые произвел его удаление. Эти опыты не дали ясных результатов, так как почти все животные погибли вскоре после операции. Фридлебен[2] возобновил эти эксперименты и опубликовал их в 1858 г., сделав следующий вывод: «Удаление зобной железы влияет на рост костей и на их химический состав». Долгое время после этого работа не возобновлялась. Только в 90-х годах появились новые сообщения об удалении зобной железы, опубликованные Лангергансом и Савельевым[3] и Тарулли и Ло Монако. Первые не получили результатов, подтверждающих выводы Фридлебена, работы которого им впрочем не были знакомы, вторые в некоторых случаях отметили временное нарушение роста костей. Наряду с некоторыми другими итальянскими исследователями Баш, Клозе и Фогт и Матти, начиная с 1902 г., экспериментально обосновали теорию о влиянии зобной железы на рост скелета. Они так настойчиво сообщали об обнаруженной ими задержке роста скелета, остеопорозе, особенно о рахите, что отрицательные данные других исследователей совершенно не обращали на себя внимания и в течение почти 20 лет жизненная необходимость функции тимуса почти всеми считалась доказанной. Между тем появились некоторые очень тщательные работы, среди которых особенно надо отметить работы американцев Парка и Мек Клюра, которые до основания потрясли учение Баша, Клозе, Фогта и Матти: нет сомнения, что тимектомия не обязательно ведет к расстройствам роста скелета. Остается впрочем нерешенным, не отличаются ли тимектомированные животные повышенной чувствительностью к экзогенным вредностям, ведущим к нарушению скелетообразования (недостаточное питание). Применение второго метода, дающего физиологам новые данные о гормональной функции органов, дало незначительные результаты. Кормление тканью зобной железы, пересадка органа, парентеральное введение экстрактов не доказало, что тимус выделяет специфическое вещество, отсутствующее в других органах. Правда, более новые эксперименты с впрыскиванием экстракта тимуса привели к некоторым расстройствам кальциевого обмена, которое делает объяснимым особую чувствительность тимектомированных животных к недостатку витаминов, важных для костеобразования. С другой стороны, результаты более старых опытов над влиянием тимектомии и последующего введения вещества тимуса птицам, согласно которым существует определенная связь между тимусом и кальциевым обменом, не были подтверждены.

---

[1] См. у **Biedl** A., Inn. Sekr., 3 Aufl., I, 325, 1916; **Park** E. A. u. **McClure** R. D., Amer. J. Dis. Childr., 18, 317, 1919.

[2] **Friedleben** A., Die Physiologie der Thymusdrüse usw., Frankfurt a. M., 1858.

[3] **Langerhans** R. u. **Saveliew** N., Virch. Arch., 134, 344, 1893.

До настоящего времени экспериментальная работа четко выяснила следующее: при исследовании воздействия какого-либо фактора на образование скелета опыты должны проводиться при точно известных условиях питания, и контрольные опыты нормальных животных имеют решающее значение. Надо надеяться, что в будущем исследователи функций тимуса будут обращать на это обстоятельство больше внимания, чем это имело место до сих пор.

## II. ЭМБРИОЛОГИЯ, СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ЗОБНОЙ ЖЕЛЕЗЫ[1]

Ткань зобной железы отсутствует у амфиоксуса и впервые появляется у рыб. У последних в образовании ткани железы участвуют все жаберные щели. У них и у хвостатых амфибий железа сохраняет сегментальное строение. У высших позвоночных число отдельных закладок уменьшается.

У млекопитающих тимус образуется в виде парного эпителиального органа преимущественно из третьей эктодермальной жаберной дуги; незначительные закладки находятся в четвертой и пятой жаберной дуге. Ткань вначале образует трубку, которая затем преобразуется в сплошной тяж. При передвижении в грудную полость может отложиться акцессорная ткань тимуса. Часто при этом передвижении вовлекается ткань паращитовидных желез. Ткань, носящая первоначально чисто эпителиальный характер, в дальнейшем претерпевает значительные изменения. Лимфаденоидная соединительная ткань проникает в железу из окружающей мезенхимы и раздвигает эпителий в ретикулярную ткань. В наружных частях (коре) отлагается гораздо больше лимфоцитов, очень близких по строению к лимфоцитам крови, чем в центральных частях (мозговом веществе). Для мозгового вещества характерны так называемые тельца Гассаля, которые состоят из концентрических наслоений гипертрофированных эпителиальных клеток. Внутри гассалевских телец проявляется гиалиновая дегенерация; внутренние клетки отмирают, а наружные сохраняются. Гистологическое доказательство секреторной функции клеток зобной железы отсутствует. В тимус проникают симпатические волоконца блуждающего нерва[1].

---

[1] См. у Biedl A., Inn. Sekr., 3-е изд., I, 325, 1916; Schmincke A., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 760, 1926; Popoff M., Biol. Zbl., 47, 55, 1927; De Winiwarter H., C. r. Soc. Biol., Paris, 113, 414, 1933.

Как у человека, так и у млекопитающих паренхима железы достигает максимального развития к периоду половой зрелости. Затем начинается возрастная инволюция[2], которая в особенности затрагивает ткань коры, а мозговое вещество с тельцами Гассаля может частично сохраниться и в старости.

Ткань тимуса реагирует частично инволюцией на многочисленные вредности. Недостаток пищи, инфекционные болезни, облучение рентгеном и пр. вызывают резкое уменьшение количества лимфоцитов в коре. Масса мозгового вещества также уменьшается. Эта инволюция особенно выражена при экспериментальных авитаминозах[3].

Инволюционные явления отмечаются и при отравлении бензолом[4]. По прекращении действия вредностей обычно отмечается значительная способность к регенерации.

При удачных аутотрансплантациях у собак, кроликов[5], крыс[6] и морских свинок[6] трансплантаты через несколько недель гистологически не отличались от здорового тимуса.

---

[1] См. Pines L. a. Majman R., J. nerv. Dis., 69, 361, 1929; Moro E.

[2] Biedl; Schmincke; Hammar J. A., Klin. Wschr., 8, 2313, 1919; Endocrinol., 11, 18, 1927; Hammett Fr. S., Die Physiologie der Thymus. Fortschr. naturw. Forsch., H. 4, 1928.

[3] См. у Glanzmann E., Jb. Kinderheilk., 101, 1, 1923; Thomas E., Handb. inn. Sekr., 2, 423, 1929; Spence A. W., Brit. J. exper. Path., 13, 157, 1932.

[4] Schilowa A., Fol. haemat. (Lpz.), 42, 297, 1930; Babes A., C. r. Soc. Biol., 103, 168, 1930.

[5] Tongu Y., Mitt. med. Fak. Tokyo, 14, 259, 1915 (литр.).

[6] Lieure C. et Bonciu O., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 644, 1931; Jolly J. et Lieure C., Arch. d'Anat. micr., 28, 159, 1932; Romien M. et Merland A., C. r. Soc. Biol., Paris, 112, 1689, 1933.

## III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА, СВЯЗАННЫЕ С ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЗОБНОЙ ЖЕЛЕЗЫ[1]

Неизвестно заболеваний человека, которые наверняка или хотя бы предположительно находились в причинной связи с изменением тимуса.

Многие патологи указывают, что в случаях невыясненной внезапной смерти они находили гиперплазию лимфатической ткани зобной железы. Некоторые из них предполагают, что этот status thymico-lymphaticus, при котором мозговое вещество гиперпластично, причинно связан с невыясненной смертью[2]. О связи внутрисекреторных органов с морфологией зобной железы см. ниже.

## IV. ПОСЛЕДСТВИЯ УДАЛЕНИЯ ТИМУСА И ВЛИЯНИЕ ЕГО ПОДВОЗА

### а) Подвоз тимуса беспозвоночным

Кормление личинок[3] и гусениц cyclops viridis и serrulatus[4] и воздействие ферментативно расщепленной ткани железы на парамеции[5] не дало заметных результатов.

### б) Холоднокровные позвоночные

**1. Удаление железы.** Адлер[6] удалял у головастиков зобную железу, после чего рост и метаморфоз протекали нормально. Гарт[7] наблюдал у аксолотлей, у которых тимектомия была проведена в ранней молодости, резкое замедление роста, которое возможно связано с дегенеративными изменениями щитовидной железы. У лягушек и жаб тимектомия производилась неоднократно. Данные о результатах этих опытов противоречивы. В то время как по Абелусу и Биллару[8] через несколько дней животные погибали, большинство других исследователей[9] не обнаруживали тяжелых болезненных явлений. Таким образом опыты экстирпации не дали совершенно ясных результатов. Тем не менее из них ясно, что удаление зобной железы у холоднокровных позвоночных не вызывает серьезных расстройств.

---

[1] Biedl A., Inn. Sekr., 3-е изд., I, 393, 1916; Schmincke; Falta W., Handb. inn. Med., 4, 1149, 1927.

[2] Jaffé R. u. Wiesbader H., Klin. Wschr., 493, 1925; Hammar J. A., Acta paediatr., Stockh., 11, 241, 1930; см. также его же, Zschr. mikrosk. anat. Forsch., 25, 97, 1931.

[3] Vecchi A., Arch. di Fisiol., 17, 105, 1919.

[4] Abderhalden E., Pfl. Arch., 176, 236, 1919.

[5] Abderhalden E. u. Schiffmann O., Pfl. Arch., 194, 206, 1922.

[6] Adler L., Arch. Entw. mechan., 40, I, 1914.

[7] Hart C., Pfl. Arch., 196, 129, 1922.

[8] Abelous J. E. a. Billard, Arch. internat. Physiol., 8, 898, 1896; Camia по Biedl.

[9] Vincent N. Sw., J. of Physiol., 30, XVI, 1094; Eecke A. Ann. Soc. méd. Gand., 78, 103, 1899; (по Hammar); Pari G. A., по Hammar; Hammar J. A., Pfl. Arch., 110, 337, 1905; Basch K., Jb. Kinderheilk., 64, 285, 1906 см. также Salkind J., C. r. Soc. Biol., Paris, 74, 66, 1913; Agafonow F. D., Pfl. Arch., 216, 682, 1927.

**2. Подвоз зобной железы.** Первые опыты кормления головастиков зобной железой[1] позволили считать, что при этом усиливается рост и приостанавливается метаморфоз, так что получаются гигантские животные. Таким образом согласно этим опытам подвоз тимуса действует антагонистически подвозу щитовидной железы. Наступление метаморфоза у саламандр также часто задерживается при кормлении тимусом[2].

Согласно новейшим исследованиям это влияние проявляется лишь при одностороннем кормлении тканью зобной железы, оно отсутствует, если наряду с железой дается пища, достаточная для роста личинок[3].

Таким образом и эти опыты не дали материала для выяснения вопроса, содержит ли тимус гормон, важный для развития тела. Уленгут[4] наблюдал у саламандр появление тетанических судорог и параличи мышц после кормления тимусом. По Ромейсу такое кормление было безрезультатно у тритонов. У лягушек и жаб оно не вызывало ни судорог, ни параличей. Так как у анур не имеется ткани околощитовидных желез, а у саламандр она имеется, Уленгут предложил теорию, согласно которой тимус обезвреживает какой-то токсин околощитовидных желез, вызывающих тетанию. Но так как соли кальция устраняют тетанические судороги, можно скорее предположить, что кормление тимусом вызывает у животных нарушение кальциевого обмена.

По Ромейсу ацетоновые экстракты из тимуса вызывают задержку роста головастиков[5].

---

[1] Gudernatsch J. F., Arch. Entw. mechan., 35, 457, 1913; Amer. J. Anat., 15, 431, 1913/14; Romeis B., Arch. Entw. mechan., 37, 183, 1913; 41, 57, 1915; см. также Kahn R. H., Pfl. Arch., 163, 384, 1916; Gayda T., Arch. di Fisiol., 19, 267, 1921; Gudernatsch J. F., Hdb. inn. Sekr., 2, II, 1493, 1933.

[2] Uhlenhuth E., Endocrinology, 3, 285, 1919; J. gen Physiol., I, 305, 473, 1919.

[3] Uhlenhuth и вышеук., Romeis B., Zschr. exper. Med., 5, 99, 1916; Klin. Wschr., 5, 975, 1926; Atch. Entw. mechan., 104, 273, 1925; Goebbels Fr., Zschr. Biol., 77, 249, 1923; он же и Kuhn E., там же, 78, 1, 1923; Abderhalden E., Pfl. Arch., 162, 99, 1915; 176, 236, 1919; 211, 324, 1926; Swingle W. W., Biol. Bull. Mar. Biol. Labor. Wood's Hole, 33, 116, 1917; см. также Wegelin C. A. u. Fischer M., Endokrinol., 4, 330, 1929; Křiženecký J. u. Podhradsky J., Arch. Entw. mechan., 108, 68, 1926.

[4] Uhlenhuth E., J. gen. Physiol., I, 23, 315, 1919.

[5] Romeis B., Zschr. exper. Med., 6, 101, 1918.

## в) Птицы[1]

**1. Удаление зобной железы.** По Тарулли и Ло Монако[2] молодые куры погибают через несколько дней после тимектомии. Другие авторы не подтверждают этого наблюдения[3]. Молодые петухи и молодые куры переживают это вмешательство без нарушения роста и развития. Кутьер[4] наблюдал даже незначительное усиление роста. Взрослые куры[5] переживают тимектомию. При опытах Соли были отмечены нарушения яйцеобразования[6]: в то время как желток образовался в нормальном количестве, белок уменьшался, а скорлупа была ненормально тонкой. Таким образом тимектомия явно нарушала функцию яйцевода. Однако Фишель не отмечает ненормальности в яйцах, снесенных его тимектомированными курами. То же сообщают и другие исследователи[7]. Ридль и Крыженецкий удаляли у 42-дневных голубей тимус и bursa fabrici. По наступлении у них половой зрелости яйца откладывались с нормальной скорлупой; не удалось также отметить влияния на рост тела и костей. Основной обмен не изменился.

По некоторым исследователям[8] у птиц bursa fabricii функционально соответствует зобной железе. Так как кроме того у этого вида животных часто имеется акцессорная ткань тимуса[9], полная экстирпация ткани зобной железы у птиц повидимому невозможна[10].

**2. Подвоз зобной железы.** Кормление тимусом вызывает у молодых кур незначительную задержку роста и выраженную задержку развития ожирения. Регенерация удаленных перьев у взрослых птиц не изменяется[11].

---

[1] См. тоже Křiženecký J., Handb. der Etnähr. u. Stoffw. landw. Nutztiere, IV, 614, Berlin, 1932.

[2] Tarulli L. a. Lo Monaco D., Boll. R. Accad. med., Roma, 23, 311, 1897.

[3] Fischl R., Mschr. Kinderheilk., 5, 329, 1907; Morgan A. H. a. Grierson M. C., Anat. Rec., 47, 101, 1930.

[4] Coutière M. Bull. de l'Acad. Méd., Paris, 70, 321, 1913.

[5] Tarulli u. Lo Monaco; Fischl; Soli U., Arch. ital. Biol., 47, 115, 1907, 52, 353, 1919; Klose H., Zbl. Path., 25, 1, 1914.

[6] Soli U., Pathologica (Genova), 3, 118, 1911; Riddle O., Amer. J. Physiol., 68, 557, 1924.

[7] Morgan u. Grierson, Greenwood A. W., Blyth J. S. S., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 29, 38, 1931.

[8] Jolly J., Arch mikrosk. Anat., 16, 363, 1915; Riddle O. a. Frey P., Amer. J. Physiol., 71, 413, 1925; Riddle O., там же, 86, 248, 1928; Jolly J. et Pézard A., C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 379, 1928; Riddle O. a. Křiženecký J., Amer. J. Physiol., 97, 343, 1931.

[9] См. напр. Terni T., Arch. ital. Anat., 24, 407, 1927; Greenwood по Riddle u. Křiženecký (лит.).

[10] Riddle u. Křiženecký.

[11] Křiženecký J. и сотр., Arch. Entw. mechan., 107, 583, 1926; 112, 577, 594, 640, 1929; 115, 876; 1929; см. также Parhon C. I. u. Cahane T., C. r. Soc. Biol., Paris, 106, 756, 1931.

Вышеупомянутое нарушение яйцеобразования не отмечалось, если тимектомированным голубям ежедневно давали небольшие количества (5—20 мг) высушенной железы[1].

### г) Млекопитающие

**1. Удаление зобной железы** у млекопитающих в противоположность другим эндокринным органам не дало ясного результата. По некоторым работам определенно казалось, что удаление зобной железы вызывает тяжелые нарушения здоровья растущего организма. Тимусу приписывали даже функции, жизненно необходимые для молодых животных. Другие исследователи получали совершенно отрицательные результаты.

Поскольку еще не решен вопрос, вызывает ли тимектомия какие-либо расстройства у млекопитающих, излишне подробнее останавливаться на наблюдениях, констатирующих предполагаемые явления выпадения. Подробное описание этих явлений можно найти у Бидля[2], Матти[3], Клозе и Фогта[4] и в весьма критическом изложении у Парка и Мек Клюра[5]. Последняя работа представляет особый интерес. Здесь мы остановимся лишь на важнейших работах, давших положительный результат.

Так как известно, что зобная железа в ранней молодости относительно к весу тела гораздо больше, чем в более позднем возрасте, со времен Фридлебена экстирпация проводилась у совсем молодых животных, которым было от роду несколько дней или недель; большинство работ с положительными результатами относится к таким животным, тимектомированным в ранней молодости.

Фридлебен[6] применял преимущественно молодых собак, которых и позднейшие исследователи считали наиболее подходящими для опытов. Методически его многочисленные эксперименты, которые проводились еще в доантисептическое время, были не безупречны. Фридлебен сделал вывод, что хотя тимус и не является жизненно необходимым органом, он в период роста служит питанию и кровообразованию. Строение костей некоторых животных (сообщается об одном случае пониженной прочности) и химические анализы содержания солей в костях говорят за то, что и строение костей после тимектомии изменяется.

---

[1] Riddle.

[2] Biedl A., Inn. Sekr., 3 Aufl., 356, 1916.

[3] Matti H., Erg. inn. Med., 10, 1, 1913; Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 24, 665, 1912.

[4] Klose H. u. Vogt H., Beitr. klin. Chir., 69, 1, 1910.

[5] Park E. A. u. McClure R. D., Amer. J. Dis. Childr., 18, 317, 1919.

[6] Friedleben A., Die Physiologie der Thymusdrüse usw., Frankfurt a. M., 1858.

И в позднейших опытах изменения строения кости описывались как важнейшие последствия тимектомии; например Тарулли и Ло Монако[1] у нескольких собак, тимектомированных в молодости, Коцолино[2] у рано тимектомированных кроликов, у которых обнаружились рахитические изменения костей. Брачи[3] исследовал кальциевый обмен тимектомированных кроликов и установил уменьшение содержания кальция в костях. В 1902 г. под влиянием книги Фридлебена Баш[4] начал проводить тщательные и многочисленные исследования, преимущественно над молодыми собаками. Через несколько недель после тимектомии кости становились более гибкими и хрупкими, трубчатые кости оставались более короткими и в них обнаруживалась пониженная оссификация и рахитоподобные изменения, не идентифицируемые Башем с рахитом. Мозоль, образующаяся после костных переломов, также бедна кальцием. Зоммер и Флеркен[5], а также Ранци и Тандлер[6], получили сходные результаты: кости тимектомированных животных были короче, толще, беднее кальцием и легче сгибались.

Наиболее убедительные доказательства того, что тимус имеет важное влияние на строение костей растущих млекопитающих (собаки), дали обширные опыты Клозе и Фогта[7] и Матти[8]. По Клозе и Фогту в связи с тимектомией, которую они производили преимущественно у собак, через несколько месяцев проявляются признаки тягчайшего нарушения скелетообразования. Резко отстает рост в длину, задерживается окостенение. Кости становятся гибкими и вследствие остеопоротических изменений отмечаются спонтанные переломы. Мозоль при сращении костей так же бедна известью, как сама кость.

Матти наблюдал нарушение костеобразования лишь у части собак, оперированных в молодости. Оно также состояло из резкой задержки роста в длину, трубчатые кости были очень гибки и искривлены, при спонтанных переломах костная мозоль была бедна кальцием. На границе эпифиза наблюдались изменения, напоминающие рахит. Матти сделал вывод, что внутренняя секреция тимуса имеет большое влияние на рост скелета.

---

[1] Tarulli L. a. Lo Monaco D., Boll. Accad. med., Roma 23, 311, 1897.

[2] Cozzolino O., Pediatria, I, 144, 620, 1903 (по Park u. McClure).

[3] Bracci C., Riv. Clin. pediatr., 3, 572, 1905 (по Park u. Mc Clure).

[4] Basch K., Jb. Kinderheilk., 64, 285, 1906; 68, 668, 1908; Zschr. exper. Path. u. Ther., 2, 195, 1905.

[5] Sommer A. u. Flörsken H., Sitzsber. physik.-med. Ges., Würzburg, 1008, 45, 49.

[6] Ranzi u. Tandler J., Wien. klin. Wschr., 22, 980, 1909.

[7] Klose H., Arch. klin. Chir., 92, 1125, 1910; Zbl. Path., 25, 1, 1914; он же и Vogt H., Beitr. klin. Chir., 69, 1, 1910.

[8] Matti H., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 24, 665, 1912.

Положительные результаты получил также Гебеле[1] у собак, Люсьен и Паризо[2] у кроликов, Фульчи[3] у кроликов, Лейтес[4] у собак, Икуто[5] у крыс и Линдеберг[6] у собак и кошек. В общем следовательно можно установить, что при многих опытах после ранней тимектомии (особенно у собак) наблюдается нарушение роста скелета с нарушением обызвествления отчасти остеопоротического типа, отчасти же рахитического.

Кроме этих нарушений в некоторых из упомянутых работ наблюдались следующие явления выпадения: начальный stadium adipositatis[7], притупление психики[8], резкая мышечная слабость и атрофия[9]; перевозбудимость моторных нервов[10], нарастающая слабость и смерть при явлениях coma thymicum[11]. Так как прежде зобную железу считали кровообразующим органом, во многих из упомянутых работ авторы наблюдали влияние тимектомии на клетки крови[12]. Тяжелые расстройства роста иногда связаны с малокровием, но при отсутствии таких тяжелых нарушений роста картина крови также не менялась. Лимфатические железы гипертрофируются[13]. По Накао[14] у тимектомированных кроликов исчезает реакция костного мозга на впрыскивание нуклеиновой кислоты и сыворотки анемичных. На тепловой укол они также реагируют лишь незначительной лихорадкой[15]. Дозы облученного эргостерина, вызывающие у нормальных кроликов гиперкальциемию, не повышают уровень кальция крови у тимектомированных животных[16]. В некоторых опытах над тимектомированными собаками[17] с расстройствами роста были проведены исследования кальциевого обмена. Обмен оказался ухудшенным: содержание кальция в крови понижено[1].

---

[1] Gebele H., Beitr. klin. Chir., 70, 22, 1910.

[2] Lucien M. et Parisot J., Arch. internat. Méd. expér., 22, 98, 1910.

[3] Fulci F., Pathologica (Genova), 5, 259, 1912; 6, 690, 1913.

[4] Leites S., Biochem. Zschr., 150, 183, 1924.

[5] Ikuta N., Acta medicin. Keijo, 11, 35, 769, 1925.

[6] Lindeberg W., по Ber. Physiol., 30, 769, 1925.

[7] Klose u. Vogt, см. также Nakazawa M., Fol. endocrin. jap., 6, 111, 1931.

[8] Klose u. Vogt, Leites.

[9] Klose u. Vogt, Matti.

[10] Basch.

[11] Klose u. Vogt.

[12] Friedleben; Tarulli u. Lo Monaco; Paton a. Goodall; Soli; Schultz J. H., у Klose u. Vogt, 88 и след.; Pappenheimer; Seiler Fr., Grenzgeb. Mitt. Med. u. Chir., 24, 862, 1912; Matti, Lampé A. E., Med. Klin., 1117, 1912; Nakao H., Biochem. Zschr., 163, 161, 1925; см. также Günther H., Endokrinol., 4, 96, 1929; Thomas E., Handb. inn. Sekr., 2, 423, 1929.

[13] Pappenheimer и др.

[14] Накао и вышеук., Biochem. Zschr., 166, 337, 350, 1925.

[15] Hyffenegger W., Biochem. Zschr., 121, 41, 1921.

[16] Messini M., Boll. Soc. ital. Biol. sper., 7, 945, 1932; см. также Coppo M., Arch. internat. Pharmacodynamie, 43, 123, 1932.

[17] Sinnhyber F., Zschr. klin. Med., 54, 38, 1904; Basch; Bracci (по Park u. McClure).

Эти работы, в особенности работы Баша, Клозе и Фогта, а также Матти первоначально оттеснили на задний план более старые работы, давшие отрицательные результаты. Независимо от работ Фридлебена Лангерганс и Савельев[2] провели в 1893 г. тимектомии у многих кроликов и двух собак. У выживших животных в течение месяцев не наблюдалось никаких расстройств. После тимектомии не наблюдалось расстройств роста: Винсеном[3] у морских свинок, Петоном и Гудоллом[4] у коз, Фишлем[5] у собак и кроликов (он называет тимектомию бесцельным опытом) и у кроликов Мек Ленненом[6]; последний наблюдал даже усиление роста. По опубликовании работ Клозе и Фогта, Баша и Матти против предположения о зависимости костеобразования от функции зобной железы особенно резко выступили Гарт и Нордман[7], так как они не обнаружили у молодых собак после тимектомии нарушения роста костей. Паппенгеймер[8] на основании своих опытов на молодых крысах также отрицает всякую связь между зобной железой и костеобразованием.

Андерсен[9] не мог доказать отклонений роста и развития у крыс, тимектомированных в первый месяц, а отчасти и в первые дни после рождения. Эти опыты особенно важны, так как они были проведены на большом числе животных и так как при них было обращено особое внимание на однородную и достаточную пищу подопытных животных. Эти отрицательные результаты, к которым можно прибавить и многочисленные наблюдения других авторов[10], были преимущественно получены на грызунах, которые по мнению некоторых исследователей мало пригодны для таких опытов. Парк[11] не наблюдал явлений выпадения после тимектомии у морских свинок, он указывает, что у этих животных почти всегда имеется акцессорная ткань зобной железы.

---

[1] Leites S., Biochem. Zschr., 150, 183, 1924.

[2] Langerhans R. u. Saveliew N., Virchows Arch., 134, 344, 1893.

[3] Vincent Sw., J. of Physiol., 30, XVI, 1903.

[4] Paton D. N. a. Goodall A., J. of Physhiol., 31, 49, 1904; Paton D. N., там же, 32, 28, 1905.

[5] Fischl R., Dtsch. med. Wschr., 248, 1905; Zschr. exper. Path. u. Ther., I, 388, 1905.

[6] Mc Lennan A., Glasgow med. J., 70, 97, 1908; по Park a. McClure.

[7] Hart C. u. Nordmann O., Berl. klin. Wschr., 1010, 814; Nordmann O., Arch. klin. Chir., 92, 946, 1910; 106, 173, 1915.

[8] Pappenheimer A. M., Zbl. Path., 25, 249, 1914; J. of exper. Med., 19, 319, 1914.

[9] Andersen D. H., J. of Physiol., 74, 49, 1932.

[10] Halnan E. T. a. Marshall F. H. A., Proc. roy. Soc., Lond., 88, 68, 1914; Tonzu, Mitt. med. Fak., Tokyo, 14, 259, 1915 (собаки, кролики); Renton J. M., Glasgow med. J., 86, 14, 1916 (кролики); по Park a. McClure.

[11] Park E. A., J. of exper. Med., 25, 129, 1917.

В связи с этим особое значение имеют многочисленные и тщательные опыты Парка и Мек Клюра[1], проведенные на молодых собаках. Они не обнаружили после тимектомии описанных выше симптомов несмотря на то, что тщательность экстирпации была проверена на вскрытии. Развитие скелета и нарастание веса проходили нормально, не удалось также обнаружить недостатков в развитии психики. Исследователи таким образом пришли к выводу, что тимектомия не влияет на рост и развитие; все же они не считают задержку оссификации полностью исключенной.

Как же можно объяснить противоположность результатов отдельных авторов? Если дать себе труд критически изучить важнейшие работы по тимектомии у млекопитающих, то к сожалению выяснится, что в настоящее время еще невозможно определить причину, почему отдельные исследователи пришли к таким диаметрально противоположным результатам.

Полная тимектомия методически затруднительна, но несомненно она была достигнута в части опытов, давших отрицательный результат. Можно предположить, что в этих опытах имелась акцессорная ткань зобной железы, вследствие компенсаторной гиперфункции которой не развивались явления выпадения. Необходимо однако указать, что ткань тимуса в противоположность некоторым указаниям несомненно не обладает выраженной способностью к компенсаторной гипертрофии и что в части опытов с отрицательным результатом тщательное исследование не смогло открыть остатки ткани тимуса. Опыт экстирпации других эндокринных органов учит, что наличие небольших остатков вырезанной железы не может полностью предупредить возникновение явлений выпадения.

Нордман впервые указал на источник возможных ошибок: молодые собаки очень легко спонтанно заболевают остеопорозом и рахитом. Между тем несомненно далеко не во всех опытах, давших положительные результаты, условия содержания и питания животных были таковы, чтобы с уверенностью можно было исключить возможность возникновения спонтанного рахита и остеопороза.

Однако во многих опытах такого рода наряду с оперированными животными выращивались и контрольные животные того же помета. Было бы мало понятной случайностью и досадным признанием силы внушения при наблюдении, если бы при одинаковых даже и не безупречных условиях оказалось, что у тимектомированных животных гораздо чаще наблюдаются заболевания костей. Впрочем нельзя полностью исключить случайность и значение самообмана. Рентон и Робертсон[1] подчеркивают, что у их молодых собак, находившихся в совершенно одинаковых условиях, рахитические изменения костей проявлялись как у здоровых, так и у оперированных животных. Они указывают, что тимектомированные животные не были даже более восприимчивы к рахиту.

---

[1] Park E. A. a. McClure R. D., Amer. J. Dis. Childr., 18, 317, 1919.

По моему мнению из опытов с отрицательным результатом можно сделать следующие выводы.

При безупречном содержании животных тимектомия не вызывает, или по крайней мере не вызывает как правило, определенных нарушений здоровья, а в частности костеобразования. Вопрос о том, возникает ли после тимектомии предрасположение к рахитическим или остеопоротическим изменениям костей в связи с недостаточной пищей, нуждается еще в дальнейшем экспериментальном исследовании. Пока еще не были проведены опыты недостаточного питания негрызунов, а также других животных пищевыми смесями точно известного состава.

**2. Подвоз зобной железы.** Многочисленные опыты над влиянием кормления зобной железой, пересадки железы или парентерального введения экстрактов железы могут быть изложены вкратце, так как они не принесли определенного доказательства внутрисекреторной функции тимуса.

Трансплантированный тимус погибает в короткое время; при этом повидимому всасываются токсические вещества. В первое время после пересадки Нордман наблюдал у животных исхудание и отсутствие аппетита. Длительные тяжелые заболевания не отмечаются[2]. Некоторые исследователи отмечают усиление роста[3]. Баш проводил пересадки тимектомированным собакам, у которых наблюдались расстройства, которые он считал явлениями выпадения; излечения не получалось.

По Бирхеру[4] имплантация ткани тиумса человека собакам (фокстеррьерам) может иногда вызвать у них симптомы базедовой болезни (тахикардию, экзофталм, паренхиматозный зоб). С другой стороны, Гебеле[5] нашел, что пересадка ткани зобной железы, происходящей от людей-базедовиков, переносится собаками бессимптомно.

Кормление[6] собак, крыс и мышей зобной железой не вызывает типичных нарушений здоровья. У животных, кормленных большими количествами железы, или не наблюдалось влияния на рост или влияние это нельзя доказать с уверенностью[1].

---

[1] Renton M. J. a. Robertson M. E., J. of Path., 21, 1, 1916.

[2] См. напр. B. Ranzi u. Tandler; Klose u. Vogt; Nordmann.

[3] Sommer u. Floercken, Damel R., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 34, 437, 1922.

[4] Bircher E., Zbl. Chir., 138, 1912; Dtsch. Zschr. Chir., 182, 229, 1923.

[5] Gebele H., Beitr. klin. Chir., 76, 823, 1911.

[6] Klose u. Vogt; Hewer (по Biedl N. N.); Gegele; Demel; Sklower A., Zschr. vergl. Physiol., 6, 150, 1927; Nishimura S., По Ber. Physiol., 49, 95, 1929; Parhon C. I. и сотр., C. r. Soc. Biol., Paris, 96, 1177, 1927; Rondoni P., Amer. J. Physiol., 90, 497, 1929.

У собак не изменяется общего выделения азота с мочой. Выделение мочевины несколько увеличивается, а выделение амиака немного уменьшается[2].

Результаты более старых опытов с парентеральным введением вытяжек из тимуса описаны у Бидля[3]. Данные об общей токсичности, о действии, понижающем кровяное давление, вредящем сердцу и усиливающем свертывание крови, не представляют особенного интереса, так как экстракты из других органов обладают таким же или сходным действием.

Клозе и Фогт впрыскивали экстракты тимуса тимектомированным собакам, но не смогли получить улучшения тяжелых заболеваний этих животных.

Ашер и его сотрудники[4] установили, что после впрыскивания даже безбелковых экстрактов зобной железы усиливается деятельность утомленных поперечнополосатых мышц. Механизм этого действия еще не выяснен. Активные вещества были растворимы в алкоголе.

Некоторые исследователи сообщают о действии экстракта на кальциевый обмен[5].

Ничке впрыскивал кроликам вытяжки (метод их изготовления смотри в подлиннике). После латентного периода, длящегося иногда несколько часов, уровень кальция крови нередко резко падал.

Наиболее низкий уровень (7—8 мг%) достигался через 10—20 часов (табл. 38). Затем наступали тоническо-клонические судороги, приводившие к смерти, или же животное поправлялось через несколько часов. Двигательные нервы были повышенно возбуждены.

Вещество, действующее на содержание кальция в крови, было растворимо в воде, кислотно-щелочно и жароустойчиво, нерастворимо в эфире и поддавалось диализу. Его можно было обнаружить и в безбелковых экстрактах.

---

[1] Demel, Hewer E. E., J. of Physiol., 47, 479, 1913—1914; Parhon C. I. et Cahane T., C. r. Soc. Biol. Paris, 106, 756, 1931;

[2] Shingu Sh., Fol. endocrin. jap., 7, 182, 1932.

[3] Biedl A., Inn. Sekr., 3 Aufl., 1, 385, 1916; см. также Downs A. W. a. Eddy N. B., Endocrinology, 4, 420, 1920; Agafonow F. D., Pfl. Arch., 216, 682, 1927; Wada K., по Ber. Physiol., 43, 122, 1928; Asher L. u. Wagner H., Zschr. exper. Med., 68, 32, 1929; Larsen E. a. Fischer N. F., Amer. J. Physiol., 84, 330, 1928; Amato A., Sperimentale, 81, 5, 1927.

[4] Müller H., Zschr., Biol., 67, 489, 1917; Del Campo E., там же, 68, 285, 1918; Thurner K., Pfl. Arch., 207, 443, 1924; Held P., там же, 88, 76, 1928; Asher L. u. Scheinfinkel N., Endokrinol., 4, 241, 1929; см. также Wyssmann K., Biochem. Zschr., 216, 66, 1929; Nowinski V. W., Endokrinol., 11, 166, 1932.

[5] Nitschke A., Zschr. exper. Med., 65, 637, 651, 1929; Nitescu I. I. et Benetato G., C. r. Soc. Biol., Paris, 111, 339, 1932.

*Таблица 38 (по Ничке)*

**Содержание Ca в крови в мг%**

| Кролики | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| До впрыскивания . . . . . | 17,8 | 15,0 | 15,6 |
| После впрыскивания . . . . | ( 4 часа) 1 ,2 | (1 час) 15,0 | (3 часа) 13,4 |
| | ( 7 » ) 1 ,2 | (3 » ) 11,8 | (9 » ) 13,8 |
| | (24 » ) 1 ,2 | (6 » ) 10,0 | (20 » ) 8,2 |
| | (27 » ) 10,0 | (9 » ) 8,6 | (22 » ) 7,4 |
| | (34 » ) 10,0 | (13 » ) 9,2 | (24 » ) 6,2 |
| | (50 » ) 8,4 | ( 4 » ) 8,8 | (24 » ) 6,2 |
| | (70 » ) 7,8 | (23 » ) 9,2 | |
| | Смерть | Смерть | Смерть |

Среди других органов лишь селезенка и лимфатические железы дают экстракты, действующие таким же образом.

Шольцу[1] удалось получить снижение уровня кальция крови у крысы при помощи вытяжки из зобной железы; вытяжки из селезенки не вызвали того же эфекта. У собак[2] не удалось получить уверенного результата.

Рейс и его сотрудники[3] также наблюдали падение уровня кальция крови у кроликов после впрыскивания экстрактов зобной железы (на 14—35%). С другой стороны, при длительных опытах на мышах общее содержание кальция в организме, а особенно в скелете, повысилось. Возможно, что с этим связано благоприятное действие зобной железы на отложение кальция в костях и тканях, которое было установлено Гланцманом[4] и Ашером и его сотрудниками[5]; эти исследователи открыли, что кормление зобной железой или введение внутрь или парентерально вытяжек из железы благоприятно влияет на задержку роста, вызванную недостаточным питанием, и на возникновение рахита при пище, бедной витамином D.

Ашер и его сотрудники[6] пытались очистить экстракт зобной железы, способствующий росту.

---

[1] Scholtz H. G., Zschr. exper. Med., 85, 547, 1932.

[2] Он же, Biochem. Zschr., 259, 384, 1933.

[3] Reiss M. и сотр., Endokrinol., 5, 230, 1929.

[4] Glanzmann E., Jb. Kinderheilk., 101, 1, 1923; см. также Messini M., Boll. Soc. Biol. sper., 7, 941, 1932.

[5] Asher L. u. Ratti P., Klin. Wschr., 2051, 1929; Ratti P., Biochem. Zschr., 223, 100, 1930; Asher L. u. Nowinski V. W., там же, 226, 415, 1930; Asher L., Endokrinol., 7, 321, 1930.

[6] Asher u. Nowinski, Stotzer P., Biochem. Zschr., 234, 1, 1931; Nowinski V. W., там же, 249, 421, 1932; Asher L. a. Zenklusen A., там же, 252, 309, 1932; Röthlisberger P., там же, 253, 137, 1932; Asher D., там же, 257, 209, 1933; Howinski V. W., там же, 259, 182, 1933.

После экстракции свежих желез ацетоном и обезжирения сухого остатка эфиром остаток вновь экстрагировался водой. Из водного раствора удаляются белки, а осаждением алкоголем—неактивные составные части. Активные вещества растворяются 70% алкоголем. Сухой остаток, оставшийся после выпаривания алкоголя, помещают в воду и высаливают его сульфатом амония, при этом активные вещества выпадают, и достигается дальнейшая очистка. Водные растворы очищенного вещества не давали ни биуретовой, ни других пептидных реакций.

Ежедневный подвоз 1 мг очищенного экстракта явно влиял на рост. Впрыскивания экстракта не влияли на кальций и фосфор крови и не улучшали деятельности утомленной мышцы (влияние на половые органы см. ниже).

Эти опыты не дали определенного доказательства наличия гормона в зобной железе, так как и другие органы действуют так же, но только несколько слабее. Растворимое в эфире вещество, действующее на содержание фосфатов в крови кролика, не идентично с веществом, снижающим уровень кальция крови[1]. Экстракты с таким действием удалось получить и из селезенки. Имеются указания, что впрыскивания такого экстракта резко снижают потребление кислорода морской свинкой[2].

Из вышесказанного можно сделать вывод, что в части опытов удалось обнаружить признаки влияния подвоза ткани или вытяжек зобной железы на кальциевый обмен и рост скелета. Но даже эти опыты не позволяют сделать окончательные выводы о механизме этого влияния.

## V. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЗОБНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ДРУГИМИ ЭНДОКРИННЫМИ ОРГАНАМИ

### а) Половые железы[3]

У людей и млекопитающих обратное развитие тимуса начинается в период полового созревания. Во время инволюции в органе наблюдается активный аутолиз[4]. Масса коры уменьшается относительно скорее, чем масса мозгового вещества.

Для выяснения вопроса, является ли инволюция тимуса следствием повышения внутренней секреции половых желез, которая наступает в период полового созревания, часто исследовали влияние кастрации на размер и структуру зобной железы.

Подавляющее большинство авторов[5] сообщает, что удаление яичек или яичников вызывает задержку физиологической инволюции тимуса. Так например Гендерсон установил, что у 3—3¼-летнего вола средний вес зобной железы равен 27 г на 100 кг веса тела, у быка же соответственно 111 г.

---

[1] Nitschke, Nitescu u. Benetato.

[2] Schneider M. u. Nitschke A., Klin. Wschr., 1489, 1930.

[3] Andersen D. H., Physiologic. Rev., 12, 1, 1932.

[4] Hammelett Fr. S., Fortschr. naturw. Forsch., 1928, H. 4.

[5] Colzolari A., Arch. ital. de Biol. (Pisa), 30, 71, 1898, Henderson u. J., J. of Physiol., 31, 222, 1904; Goodall A., там же, 32, 191, 1905; Soli U., Arch. ital. de Biol. (Pisa), 47, 115, 1907. Gellin O., Zschr. exper. Path. u. Ther., 8, 71, 1911; Hatai S., J. of exper. Zool., 18, 1, 1915; Marine D. и сотр., J. of exper. Med., 40, 429, 1924; Knipping H. W. u. Rieder W., Zschr. of exper. Med., 39, 376,

Лишь в одной работе не было обнаружено влияние кастрации на зобную железу крольчихи[1].

Опыты, при которых молодым животным пересаживались половые железы[2] или впрыскивалась фоликулярная жидкость[3], также говорят за то, что половые железы задерживают образование зобной железы, так как это вмешательство способствует атрофии коры. Пересадка передней доли гипофиза, которая повышает секрецию фоликулярного гормона, действует подобно пересадке половых желез[2].

При многих из перечисленных выше работ было обращено внимание на состояние половых желез у тимектомированных птиц[4]. При этом получились самые разнообразные наблюдения: одни указывают, что половые железы были лучше развиты, другие наблюдали дегенеративные изменения и наконец некоторые (Манджини, Паппенгеймер, Парк и Мек Клюр) находили совершенно нормальные железы.

Андерсен[5] не обнаружил какого-либо влияния ранней тимектомии на половое развитие крыс. Опускание яичек, появление подвижных сперматозоидов, открытие влагалища и наступление течки происходили при том же весе тела и в том же возрасте, как у контрольных животных. Способность к размножению сохранялась.

Указывают, что кормление зобной железой вызывает атрофию половых желез[6]. Впрыскивания экстрактов зобной железы не дают результатов[7]. Длительный парентеральный подвоз вытяжек из тимуса, которые при недостаточном питании способствуют росту[8], вызывал увеличение половых органов у крыс. Повидимому авторы не достаточно тщательно проверяли,

---

1924; Kiyonari Y., Fol. endocrin. jap., 4, 61, 1928; Kinugasa Sh., Keijo, J. of Med., 12,1, 1929; Korenchevsky V., Biochemic. J, 26, 1300, 1932; Sampson M. M., и тот же, там же, 1542.

[1] Masui K. и Tamura Y., Brit. J. exper. Biol., 13, 207, 1926.

[2] Kinugasa.

[3] Mizuno J., Jap. J. med. Sci., Trans. Pharmacol., 2, 1, 1927; см. также Ronsisvalle A., Arch. Ostetr., 17, 643, 1930.

[4] Soli; Basch; Matti; Klose u. Vogt; Ranzi u. Tandler; Paton; Nordmann; Pappenheimer; Park a. McClure; Paton u. Goodall; Courière; Magnini M., Arch. di Fisiol., 11, 333, 1913; Morgan a. Grierson; Riddle O. a. Kříženecký J., Amer. J. Physiol., 97, 343, 1931.

[5] Andersen D. H., J. of Physiol., 74, 49, 207, 212, 1932.

[6] Hewer E. E., J. of Physiol., 50, 434, 1915—1916; Romeis B., Klin. Wschr., 5, 975, 1926; Nishimura S., по Ber. Physiol., 49, 95, 1929; Balawenetz S., Virchows Arch., 278, 383, 1930.

[7] Downs A. W. a. Eddy N. E., Endocrinology, 4, 420, 1929.

[8] Asher и сотр., цит. стр. 459; Muto Ch., Trans. jap. pathol. Soc., 21, 179, 1931.

увеличились ли эти железы по сравнению с железами нормально вскармливаемых крыс.

Тимус инволюционирует во время беременности. Процессы регенерации после родов повидимому задерживаются лактацией[1].

### б) Гипофиз

Гипофиз после тимектомии по одним авторам увеличивается, по другим остается нормальным[2]. Кормление зобной железой может привести к увеличению гипофиза[3]. После удаления гипофиза у крыс[4] и молодых собак[5] наблюдались расстройства структуры зобной железы.

Шокерт[6] наблюдал уменьшение веса тимуса у молодых уток, которым повторно впрыскивался тиреотропный экстракт передней доли гипофиза.

### в) Надпочечники

Удаление надпочечников вызывает у кроликов и крыс задержку инволюции тимуса, который одновременно становится гиперпластичным[7]. Эта задержка инволюции выражена особенно резко при удалении надпочечников и половых желез. С другой стороны, кормление корой надпочечников ускоряет инволюцию[8]. Тимектомия не вызывает закономерных изменений в коре и мозговом веществе надпочечников[9].

### г) Щитовидная железа

Имеется множество наблюдений над влиянием недостаточности щитовидной железы и ее подвоза на строение и размер тимуса, но они так противоречивы, что не позволяют сделать определенных выводов о взаимоотношениях этих желез. При врожденной микседеме и кретинизме часто наблюдается преждевременная инволюция или атрофия тимуса[10]; некоторым исследователям удалось получить такую атрофию после тимектомии[11], но в других случаях вместо атрофии получилось нормальное состояние, гипертрофия или задержка инволюции[1].

---

[1] Henderson, Schaffer J., Zbl. Physiol., 22, 858, 1908; Winiwarter H. de, C. r. Soc. Biol. (Paris), 95, 1445, 1926; Jolly J. et Lieure C., там же, 104, 451, 1930 (лит.).

[2] Matti; Soli; Magnini; Park a. Mc Clure.

[3] Nishimura.

[4] Smith Ph. E., Anat. Rec., 47, 119, 1930.

[5] Kapran S., по Ber. Physiol., 72, 116, 1933.

[6] Schockaert J., C. r. Soc. Biol., Paris, 105, 226, 1930; Arch. internat. Pharmacodynamie, 41, 23, 1931.

[7] Jaffe H. L., J. of exper. Med., 40, 325, 1924; Marine D., J. of Path., 1, 175, 1926; он же и сотр., J. of exper. Med., 40, 429, 1924; Kiyonari Y., Fol. endocrin. jap., 4, 61, 1928.

[8] Kiyonari.

[9] Matti; Magnini; Pappenheimer; Park u. McClure; Andersen.

[10] Wegelin C., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 359, 459, 1926.

[11] Haushalter P. et Jeandelize P., C. r. Soc. Biol., Paris, 54, 597, 1902; Hofmeister F., Beitr. klin. Chir., 11, 441, 1894;

Удаление щитовидной железы повидимому способствует сохранению тимуса у личинок земледводных[2].

По Ньютону[3] тиреоидэктомированные кролики реагируют лишь слабым учащением дыхания на повышение наружной температуры, если одновременно с щитовидной удалить у них и зобную железу.

Кормление щитовидной железой также дало совершенно различные результаты; отчасти была обнаружена задержка обратного развития тимуса[4], отчасти же его атрофия[5]. По Курье эти противоречия могут быть объяснены тем, что кормление щитовидной железой вначале, т. е. пока повышение обмена еще не вызвало потери веса, влечет за собой гиперплазию зобной железы, позже же следует ее атрофия.

У головастиков[6], кормленных щитовидной железой, частично не наблюдалось торможения развития тимуса, частично же отмечалась его гиперплазия. В подавляющем числе случаев при базедовой болезни обнаруживают гиперплазию зобной железы.

Тимектомия повидимому не имеет определенного влияния на образование щитовидной железы[7].

У личинок аксолотля кормление тимусом тормозит функцию щитовидной железы и задерживает метаморфоз; по Уленгуту в ткани зобной железы отсутствует какое-то вещество, которое необходимо для функции щитовидной железы[8]. Личинки, кормленные тимусом, нормально метаморфозируют при одновременном подвозе щитовидной железы. Добавление тимуса к обычной пище не задерживает метаморфоза. Кормление ти-

---

Blumreich L. u. Jacoby M., Pfl. Arch., 64, 1, 1896; Hammett F. S., Amer. J. Anat., 1923, 1926; Tatum A. T., J. of exper. Med., 17, 636, 1913; дальн. лит. у Courrier R., Rev. franç. Endocrin., 6, 10, 1928.

[1] Biedl A., Inn. Sekr., 3 Aufl., 1, 381, 1916; лит. у Wegelin и вышеук. u. Courrier; Kiyonari Y., Fol. endocrin. jap., 4, 61, 1928.

[2] Rogers J. B., J. of exper. Zool., 24, 589, 1917—1918; Schulze W., Arch. Entw. mechan., 52, 232, 1923.

[3] Newton F. C., Amer. J. Physiol., 71, 12, 1924.

[4] Herring P. T., Quart. J. exper. Physiol., 11, 231, 1917; Utterström по Herring; лит. у Courrier;

[5] Лит. у Courrier; см. также Schulze H., Beitr. path. Anat., 90, 142, 1932; 92, 1933.

[6] Kahn R., Pfl. Arch., 163, 384, 1916; Champy Ch., Arch. de Morph., 8, 1, 1922 (по Courrier); Speidel C. C., Amer. J. Anat., 37, 141, 1926; Dustin A. P., Arch. ital. de Biol. (Pisa), 30, 601, 1920 (по Courrier); Abderhalden E. u. Schiffmann O., Pfl. Arch., 183, 197, 1920.

[7] См. у Courrier; Adler L., Arch. Entw. mechan., 40, 1, 1914; Matti; Klose u. Vogt; Nordmann; Renton; Mc Lennan; Pappenheimer; Park u. McClure; Nischimura; Hammett F. S., Endocrinology, 10, 370, 1930; Stahnke E., Dtsch. Zschr. Chir., 224, 129, 1930.

[8] Uhlenhuth E., J. of Physiol., 1, 305, 473, 1919.

мусом оказывает изменчивое влияние на гистологическую картину щитовидной железы головастиков[1]. У кроликов наблюдалось увеличение щитовидной железы после впрыскивания экстрактов тимуса[2].

По Криженецкому[3] у птиц одновременная дача зобной и щитовидной железы не всегда тормозит влияние последней на оперение; падение веса, характерное для подвоза щитовидной железы[4], повидимому задерживается. По Абдергальдену и Вертгеймеру[5] действие тироксина не изменяется после пересадки тимуса.

Впрыскивание экстрактов тимуса не влияет на регенерацию нервов после сдавления ни у нормальных, ни у тиреоидектомированных молодых крыс[6].

## д) Паращитовидные железы

После тимектомии не обнаруживается изменений в эпителиальных тельцах[7]. Тимектомия не влияет на течение тетании у морских свинок, лишенных паращитовидных желез[8].

Повышение уровня кальция крови, вызванное впрыскиваниями гормона околощитовидных желез Коллипа, по Шольцу[9] не изменяется при подвозе экстракта тимуса молодым крысам. Изменения костей (уменьшение содержания кальция, явления фиброзного остита, спонтанные переломы), возникающие при длительном подвозе гормона эпителиальных телец, повидимому могут быть ослаблены и предупреждены одновременным длительным подвозом экстрактов тимуса.

## е) Эпифиз см. стр. 464.

---

[1] Adler; см. также Hart C., Verl. klin. Wschr., 57, 101, 1920; Jensen C. O., C. r. Soc. Biol., Paris, 83, 315, 948, 1920; 85, 391, 1921.

[2] Downs A. W. a. Eddy N. B., Endocrinology, 4, 420, 1920.

[3] Křiženecký J., Arch. Entw. mechan., 112, 577, 640, 1929; C. r. Soc. Biol., Paris, 98, 1031, 1928.

[4] Он же, там же, 106, 325, 1931.

[5] Abderhalden E. u. Wertheimer E., Zschr. exper. Med., 68, 1, 1929.

[6] Isenschmid R., Schweiz. med. Wschr., 785, 1932.

[7] Park a. McClure.

[8] Honeyman T. J., J. of Physiol., 53, 207, 1919.

[9] Scholtz H. G., Zschr. exper. Med., 85, 547, 1932.

## ГЛАВА ПЯТАЯ

# ЭПИФИЗ[1]

---

## I. ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА

Нет нужды останавливаться на старых воззрениях[2] о строении и значении эпифиза или шишковидной железы (corpus pinaele), так как они ничего не могут дать для выяснения физиологической функции этого органа.

Сравнительноанатомические исследования о развитии эпифиза, которые в 1868 г. привели Лейдига к открытию париетального органа низших позвоночных, также не способствовали разъяснению этого вопроса.

Марбург (1908) впервые предположил, что эпифиз является эндокринным органом. Он обосновал эту точку зрения совпадением патологоанатомических изменений в области эпифиза у мальчиков с глубоким нарушением течения полового развития, выражавшемся в преждевременной половой зрелости. Была выдвинута гипотеза, что эпифиз, выделяя определенный секрет, задерживает половое развитие и образование вторичных половых признаков. Клиническая картина определенных форм pubertas praecox, которая впервые была связана Франкль-Гохвартом[3] (1909) с выпадением функции эпифиза, вследствие образования опухоли была подробно описана Пеллизи[1] в 1910 г. и названа «macrogenitosomia praecox».

---

[1] Обзоры об эпифизе см. особенно Berblinger W., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 681, 1926; Dendy A., Science Progr., 2, 284, 1907; Kidd L. J., Rev. of Neur., Psych., II, 1, 555, 1913; Münzer A., Berl. klin. Wschr., 1911, 1669; Jordan H. E., Trans. amer. Micr. Soc., 31, 231, 1912; Schüller A., Lewandowskys Handb. Heurol., 4, 337, 1913; McCord C. P., Interstr. med. J., 22, 354, 1915; Biedl A., Inn. Sekr., III Aufl., S. 188, 1916; Horrax G., Arch. int. Med., 17, 607, 627, 1916; Krabbe K. H., Anat., H. 54, 191, 1916; Endocrinol., 7, 379, 1923; Hofstätter R., Jb. Psychiatr., 37, 179, 1917; Hofmann E., Pfl. Arch., 209, 685, 1925; Sharpey-Schafer E., Endocr. Org., II, 320, 1926; Demel R., Beitr. klin. Chir., 147, 66, 1929; Marburg O., Handb. norm. path. Physiol., 16, I, 493, 1930; Aschner B., Handb. inn. Sekr., 2, 375, 1930; Dohrn M., Handb. Biochem. d. Menschen u. d. Tiere, 2 Aufl., доб. том, стр. 403, 1930 и др.

[2] См. например Sainton P. et Dagnan-Bouveret J., Nouv. iconograph. de la Salpétrière, 25, 171, 1912.

[3] v. Frankl-Hochwart L., Dtsch. Zschr. Nervenheilk., 37, 455, 1909; wien. med. Wschr., 1010, 506.

В 1910 г. Экснеру и Безе удалось удалить эпифиз у кролика, а в 1912 г. Фоа—у молодых петухов. Данные эпифизектомии (которая позже была проведена и у других видов животных) так же противоречивы, как результаты опытов, при которых в целях выяснения функции шишковидной железы животным подвозилось вещество эпифиза или приготовленные из него экстракты.

За последние 10 лет после опубликования критического сообщения Краббе[2] не появилось серьезных работ, которые дали бы прочные основания, для того чтобы приписать эпифизу эндокринные функции. В частности несмотря на многочисленные опыты не удалось доказать, что функция эпифиза имеет значение для полового развития.

## II. АНАТОМИЯ, ГИСТОЛОГИЯ И ЭМБРИОЛОГИЯ ЭПИФИЗА[3]

Эпифиз имеется у всех теплокровных; у некоторых видов, как например у китов и слонов, он лишь слабо развит. Средний вес равен у собак 80 мг, у кроликов 10 мг, у крыс 2 мг[4]. Шишковидная железа человека по размеру равна примерно $^1/_3$ гипофиза и в среднем весит 150 мг. Она лежит над крышей среднего мозга под splenium corporis callosi, между передними холмами четверохолмия.

На втором месяце зародышей жизни человека в крыше diencephalon образуется чечевицеобразное углубление перед commissura posterior; ее называют шишкообразным углублением. В стенке этого углубления и в прилежащей части крыши промежуточного мозга начинается размножение клеток. Возникшая масса клеток, с одной стороны, связана с фронтальной стороной шишковидного углубления, с другой стороны, с крышей промежуточного мозга. Уже к четвертому месяцу зародышевой жизни это скопление клеток богато снабжено сосудами. На шестом месяце начинается процесс, названный Краббе метаморфозом. В тканевой массе, состоящей из тесно прилегающих клеток с малым количеством протоплазмы и ядром, богатым хроматином, до этого времени равномерно темной, теперь появляются светлые пятна. Причиной этого изменения является увеличение просветления протоплазмы паренхиматозных клеток. В эпифизе человека кроме того начинается образование протоплазматических отростков. У животных до сих пор не удалось обнаружить такие выступы протоплазмы.

---

[1] Pellizi G. E., Riv. ital. Neuropatol., 3, 193, 1910; Neur. Zbl., 30, 870, 1911.

[2] Krabbe K. K., Endocrinol., 7, 379, 1923.

[3] Berblinger, Benda C., Handb. inn. Sekr., I, 1098, 1932.

[4] Cutore по Berblinger.

По окончании развития эпифиз человека и теплокровных состоит из равномерной железистой паренхимы, в основном состоящей из пинеальных клеток, расположенных в виде скопления или псевдоановеол на опорной ткани, несущей сосуды. Эпифиз содержит примерно столько же глии, как и спинной мозг. Обнаруживали также нервные клетки. Мякотные нервные волокна встречаются редко, безмякотные—в большом количестве.

Ядро пинеальных клеток светло и содержит мало хроматина. В ядре часто находятся своеобразные гомогенные круглые включения, так называемые ядерные шары. Они могут опорожнять свое содержимое в плазму клеток. Значение этого процесса, называемого «экскрецией ядра», неизвестно. Многие исследователи обнаружили в протоплазме клеток зернышки. В паренхиме эпифиза часто обнаруживают амитотическое деление.

На основании анатомических исследований эпифиза человека, в которых было доказано образование отростков в пинеальных клетках, было высказано предположение, что они происходят от невробластов.

Указание некоторых авторов на регулярность инволюционных явлений уже в раннем возрасте не подтверждается другими исследователями.

Ткань, сохранившая функциональную способность, была обнаружена в эпифизе человека и в старческом возрасте. В случае появления признаков обратного развития они выражаются в увеличении опорной ткани, которая становится грубо волокнистой и дегенеративно изменяется. Паренхима становится беднее клетками, рисунок долей исчезает, часто образуются кисты. Нередко уже в эпифизах детей обнаруживаются неорганические отложения (мозговой песок, acervulus), преимущественно состоящие из карбоната кальция и фосфата кальция и магния. Они приобретают форму ежевики и достигают размера от конопляного до просяного зерна[1]. Причина появления их в эпифизе неизвестна.

У части низших позвоночных, как например у амфиоксуса, торпедона и крокодила, эпифиз повидимому отсутствует. У других эмбриональное развитие эпифиза идет совсем в другом направлении, чем у теплокровных. У хрящевых рыб, а особенно у рептилий, эпифиз растет в длину. Он прорастает черепную крышку в области теменной кости и его пузырькообразное окончание вплотную подходит к эпидермису. Этот париетальный орган похож на непарный глаз некоторых беспозвоночных и иногда называется париетальным глазом. Его функция неизвестна. Полагают, что он имеет значение для приспособления животных к перемене освещения и температуры.

---

[1] См. например Lignac C. O. E., Beitr. path. Anat., 73, 366, 1925.

## III. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЭПИФИЗА[1]

Из заболеваний человека, которые связывают с анатомическими и функциональными изменениями эпифиза, следует лишь упомянуть преждевременную половую зрелость при опухолях шишковидной железы. Эти эпифизарные формы pubertas praecox или macrogenitosomia praecox были обнаружены лишь у мальчиков. Они ничем не отличаются от преждевременной половой зрелости вследствие изменений в других местах организма.

Уже в возрасте немногих лет может начаться значительное развитие половых органов. Образуются сперматозоиды, появляются эрекции и излияния семени. Преждевременно появляются вторичные половые признаки—рост волос и перемена голоса. Рост тела идет гораздо быстрее, чем у здоровых мальчиков того же возраста. Пропорции тела приближаются к пропорциям взрослого. Указывают и на более быстрое развитие психических способностей. Среди небольшого количества описанных случаев, в которых благодаря анатомическому исследованию исключены причины возникновения pubertas praecox вне области эпифиза, поразительно часто были обнаружены тератомы. Было высказано предположение, что разрушение паренхимы железы опухолью вызывает изменение полового развития. Однако не во всех случаях, в которых тератома в области эпифиза совпадала с pubertas praecox, было обнаружено так далеко идущее разрушение железы, что можно было бесспорно считать ее функцию приостановленной или по крайней мере пониженной. Правда, в части этих случаев несмотря на наличие тератомы не развилось преждевременной зрелости. На основе анатомических данных некоторые исследователи высказали предположение, что и другие процессы, ведущие к атрофии эпифиза, могут вызвать преждевременную половую зрелость или более сильное развитие половых органов.

С другой стороны, известны случаи определенной pubertas praecox, при которых имелась пинеалома, т. е. увеличение паренхимы эпифиза. Кроме того описаны случаи pubertas praecox у мальчиков с опухолями в области третьего желудочка и без изменения эпифиза[2].

Из всего известного до настоящего времени о совпадении анатомических изменений в области эпифиза с клинической картиной pubertas praecox у мальчиков нельзя сделать вывода о причинной связи между функцией шишковидной железы и половым развитием.

---

[1] Krabbe K. H., Endocrinol., 7, 379, 1923 (лит.); Berblinger W., Erg. Med., 14, 245, 1930 (лит.); Marburg O., Handb. norm. path. Physiol., XVI, I, 493, 1930 (лит.); Benda (лит.).

[2] Schmalz A., Zieglers Beitr. path. Anat., 73, 168, 1925; Horrax G. a. Bailey P., Arch. of Neur., 19, 394, 1928 (случай 3); Schmid C., Diss. Basel, 1929.

## IV. ПОСЛЕДСТВИЯ УДАЛЕНИЯ ЭПИФИЗА[1]

### а) Холоднокровные

После разрушения при помощи каутеризации области эпифиза у головастиков rana temporaria из 350 животных 30 жило больше 8 дней. К этому времени они не отличались от контрольных животных. Лишь 9 жило больше 2 недель, некоторые из них развивались скорее, метаморфоз начался раньше, но ни одно животное его не закончило. У большинства перед смертью наблюдался отек[2]. Госкинс и Госкинс[3] удаляли эпифиз у 70 молодых головастиков rana sylvatica; они росли нормально; эпифиз регенерировал частично или полностью.

### б) Птицы

Фоа[4] отметил, что у молодых петухов и куриц, у которых эпифиз был удален в возрасте 3—5 недель, в течение первых 2—3 месяцев задерживается рост; позже петухи росли быстрее контрольных животных, рост же кур не отличался от роста неоперированных цыплят. Эти наблюдения были подтверждены лишь частью других исследователей[5], другие же отрицают всякое влияние операции[6]. Бадерчер удалял эпифиз у цыплят через несколько дней после того, как они вылупились, и убивал их после $^1/_2$—$^3/_4$ года наблюдений; ни у кур, ни у петухов он не видел изменения роста по сравнению с нормальными птицами.

### в) Млекопитающие

Фоа[7] нашел, что после удаления эпифиза у молодых крыс-самцов соматическое развитие временно шло быстрее, чем у нормальных животных. Почти то же отмечает Сартеши[8] у молодых собак. Другие исследователи[9] не подтверждают этих данных, эпифизектомия не усиливает телесного развития, прироста веса и роста у молодых крыс, морских свинок, кроликов и собак.

---

[1] О технике операции смотри Foà C., Pathologica, 4, 90, 1912; Arch. ital. de Biol. (Pisa), 57, 233, 1912; Dandy W. E., Surg. etc., 33, 113, 1921; Horrax; Kolmer W. u. Löwy R., Pfl. Arch., 196, I, 1922; Kolmer W., Abderhalden Handb. biol. Arb. Meth., Abt. V. T. 3 B, стр. 177, 1924.

[2] Adler L., Arch. Entw. mechan., 40, 18, 1914.

[3] Hoskins E. R. a. Hoskins M. M., Anat. Rec., 16, 151, 1919.

[4] Foà C., Arch. ital. de Biol. (Pisa), 57, 233, 1912; 61, 79 (1914); Atti Reale Accad. Sci., 49, 859, 1914; Boll. Soc. ital. Biol. sper., 3, 385, 1928; Arch. di Sci. biol., 12, 306, 1928.

[5] Urechia C. I. et Grigoriu C., C. r. Soc. Biol., Paris, 87, 8151, 1922; Izawa Y., Amer. J. med. Sci., 166, 185, 1923; Yokoh A., Zschr. exper. Med., 55, 349, 1927.

[6] Cristea C., по Zbl. inn. Med., 34, 819, 1913; Badertscher J. A., Anat. Rec., 28, 177, 1924.

[7] Foà, 1914.

[8] Sarteschi U., Fol. Neurobiol., 4, 675, 1910; Pathologica, 5, 707, 1913.

[9] Ratte, Kolmer W. u. Löwy R., Pfl. Arch., 196, I, 1922; Hofmann E., там же, 209, 685, 1925; Vecchi G., Arch. Sci. Med., 56, 309, 1932; см. так же Renton A. D. a. Rusbridge H. W., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 766, 1933; кролик Sarteschi, 1910; Exner A. u. Boese J., Neur. Zbl., 29, 754, 1910; Zbl. Chir., 107,

У молодых баранов[1] вес тела в течение 5 месяцев после операции был на $^1/_4$—$^1/_3$ меньше, чем у нормальных животных. Рост их задерживался. Развитие рогов, копыт и волос значительно нарушалось. Рога оставались небольшими и мягкими. Шерсть была менее густа, чем у контрольных животных. Экстирпация эпифиза не вызывает физических и психических изменений у взрослых собак[2].

## V. ПОДВОЗ ЭПИФИЗА

### а) Одноклеточные

Добавление экстракта эпифиза к настою сена, содержащего культуру хвостатой парамеции, почти вдвое повышает их деление[3]. Другие исследователи не наблюдали такого действия[4].

### б) Холоднокровные

Кормление эпифизом вызывает у головастиков замедление метаморфоза[5] и усиление роста[6]. В других опытах[7] пересадка или длительный подвоз эпифиза или экстрактов эпифиза вызывал ускорение метаморфоза у личинок анур.

Вещество, действующее на рост, нерастворимо в ацетоне[8].

Кормление ацетоновым экстрактом не влияло на рост головастиков, но вызывало резкого сжатия кожных меланофоров[9]. Головастики становились светлыми даже при содержании их на темном фоне. Эти экстракты не действовали после метаморфоза ни при кормлении ими, ни при внутрибрюшинном введении. После введения экстрактов эпифиза лягушки несколько

---

182, 1910; Münch. med. Wschr., 1911, 154. Морская свинка: Horrax G., Arch. int. Med., 17, 607, 1916; Собака: Dandy W. E., J. of exper. Med., 12, 237, 1915.

[1] Demel R., Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir., 40, 302, 1927—1928; Beitr. klin. Chir., 147, 66, 1929; Zbl. Chir., 56, 1695, 1929; Arb. neur. Inst. Wien, 30, 13, 1927—1929.

[2] Biedl A., Inn. Sekr., 3-е изд., II ч., стр. 194, 1916; Dandy.

[3] McCord C. P., Trans. amer. gynec. Soc., 42, 41, 1917; Endocr. a. Metab., 2, 17, 1922.

[4] Woodruff L. L. u. Swingle W. W., Amer. J. Physiol., 69, I, 1924.

[5] Adler, McCord C. P., Surg. etc., 25, 250, 1917.

[6] McCord, Romeis B., Naturwiss., 8, 860, 1920; Croebbels E. и Kuhn E., Zschr. Biol., 78, I, 1923.

[7] Addair J., a. Chidester F. E., Endocrinol., 12, 791, 1928; Hölldobler K., Arch. Entw. med., 107, 605, 1926; см. также Groebbels u. Kuhn.

[8] McCord C. P. u. Allen F. P., J. of exper. Zool., 23, 207, 1917.

[9] McCord u. Allen; Atwell W. I., Endocrinol., 5, 221, 1921.

темнеют (Дитель)[1]. Кормление эпифизом не влияет на меланофоры у аксолотля[2].

### в) Теплокровные

Было поставлено множество опытов, для того чтобы выяснить характерную реакцию организма теплокровных на подвоз экстракта гипофиза.

Экстракты приготовлялись разнообразными методами: например с водой, раствором поваренной соли, разбавленной соляной кислотой, разбавленной щелочью, глицерином, алкоголем, петролейным эфиром[3], ацетоном и другими растворителями.

При острых опытах обычно исследовалось влияние экстракта на кровообращение[4].

У кормящих кошек и коз повидимому усиливается секреция молока[5], экстракты эпифиза влияют также на давление ликвора[6].

При непостоянном составе экстрактов нельзя ожидать единообразных результатов опытов. Их многообразное влияние не отличается от действия вытяжек других органов. Излишне останавливаться на противоречивых данных, не дающих ничего для выяснения функции шишковидной железы.

При более старых опытах[7] удавалось длительным кормлением веществом эпифиза вызвать ускоренное развитие молодых птиц (усиленный рост, ожирение, преждевременная половая зрелость). Козелка[8] неоднократно пересаживал инфантильным цыплятам-самцам эпифизы взрослых птиц (например 14 пересадок за 28 дней и 25 за 44 дня) и полувзрослым петухам и курам эпифизы инфантильных птиц (например 27 пересадок в возрасте 40—100 дней).

---

[1] Dietel F. G., Arch. f. exper. Path., 170, 417, 1933.

[2] Hogben L. T., The pigmentory effector system. Edinburgh u. Lond., 55, 1924.

[3] См. также Fenger F., J. amer. med. Assoc., 67, 1836, 1916.

[4] Howell W. H., J. of exper. Med., 3, 245, 1898; v. Cyon E., Pfl. Arch., 98, 327, 1903; C. r. Acad. Sci. Paris, 144, 868, 1907; Dixon W. E. u. Halliburton W. D., Quart. J. exper. Physiol., 2, 283, 1909; J. of Physiol., 40, XXX, 1910; Jordan H. E. a. Eyster J. A. E., Amer. J. Physiol., 27, XXIII, 1910/11; 29, 115, 1911; Ott J. u. Scott J. C., Month. Cycl. Med. Bull., 1911, 540; 1912, 207; Cushing H., The pituitary body and its disorders, Philadelphia, 1912; Dana C. L. a. Berkeley W. N., Med. Rec., 83, 835, 1913; Fraenkel L., Münch. med. Wschr., 1914, 2026; Del Priore N., Arch. ital. de Biol. (Pisa), 63, 122, 1915; Horrax G., Arch. int. Med., 17, 607, 1916; Berkeley W. N., Med. Rec., 85, 513, 1917; Batelli F. et Stern L., C. r. Soc. Biol., Paris, 86, 755, 1922; Spiegerl E. A. u. Saito S., Arb. neur. Inst. Wien, 25, 247, 1927.

[5] Mackenzie K., Quart. J. exper. Physiol., 4, 305, 1911; Ott u. Scott; см. таюже Schäffer E. A. a. Mackenzie K., Proc. roy. Soc. Lond., Ser. B., 84, 16, 1912; Hofstätter R., Mschr. Geburtsh., 45, 220, 1917.

[6] Hoff H., Arb. neur. Inst. Wien, 24, 397, 1923; Horrax, см. против—Dixon u. Halliburton.

[7] Kidd L. J., Brit. med. J., 2, 2002, 1910; Horrax G., Arch. int. Med., 17, 627, 1916.

[8] Koselka A. W., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 30, 842, 1933.

Имплантаты быстро рассасывались. Он не отмечал изменений роста и соматического развития по сравнению с нормальными животными. Молодые крысы, длительно кормленные веществом эпифиза, не отличались от контрольных животных[1]. С другой стороны, молодые морские свинки, кролики и собаки быстрее развивались при продолжающемся кормлении эпифизом и в начале кормления больше повышались в весе, чем животные, не получавшие эпифиз в пищу. Впрочем по окончании роста животные, получавшие эпифиз, не были больше контрольных[2]. В то время как Дана и его сотрудники отметили влияние кормления шишковидной железой быка, Мэк Корд указывает, что морские свинки увеличивают свой вес по сравнению с контрольными животными лишь при применении эпифиза теленка, а не взрослого животного.

Длительные непрерывные внутрибрюшинные и подкожные впрыскивания экстракта эпифиза согласно некоторым указаниям[3] усиливают прирост веса у молодых крыс, морских свинок и кошек. Так например Мэк Корд отметил, что у морской свинки, которой в течение 6 недель вводился водный экстракт, вес был на 26% выше, чем у контрольных животных.

С другой стороны, Дель Приоре[4] обнаружил заметное замедление соматического развития молодых кроликов, которым каждый пятый день впрыскивался глицериновый экстракт эпифиза, в то время как животные, которым вводилось соответствующее количество чистого глицерина, не отличались от контрольных. Не отмечено также влияния на рост молодых мышей[5], которым в течение 3—4 недель подкожно вводились водные нейтральные, щелочные или кислые экстракты телячьей шишковидной железы.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что длительный подвоз вещества или экстрактов эпифиза в части опытов оказал влияние на рост. Результаты опытов над теплокровными должно быть потому так противоречивы, что не всегда обращалось достаточно внимания на род и состав пищи подопытных животных. Результаты экспериментов не подтверждают специфической активности эпифиза. Сходные данные были получены при изучении функции зобной железы.

---

[1] Hoskins E. R., J. of Zool., 21, 295, 1916; Anat. Rec., 10, Proc. 199, 1916; Sisson W. R. a. Finney J. M. T., J. of exper. Med., 31, 335, 1920.

[2] Dana C. L. и сотр., Med. Rec., 83, 835, 1913; Month. Cycl. prakt. Med., 28, 78, 1914; Berkeley; McCord C. P., J. amer. med. Assoc., 63, 232, 1914; 65, 517, 1915.

[3] Dana и сотр., Goddard a. Cornell по Horrax G., Arch. int. Med., 17, 607, 1916; Berkeley.

[4] Del Priore N., Arch. ital. de Biol. (Pisa), 63, 122, 1915.

[5] Weinberg S. J. a. Doyle A. F., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 322, 1930; он же и Fletcher R. V., там же, 28, 323, 1930.

## VI. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭПИФИЗА И ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ

### а) Половые железы

Результаты более старых исследований о последствиях эпифизэктомии и подвоза эпифиза или его экстрактов на мужские и женские половые железы изложены в I томе настоящего сочинения.

По Дель Кастилло[1] эпифизэктомия не влияла на наступление половой зрелости и цикл течки у крыс. В более новых опытах Векчи[2] удалял эпифиз у крыс в возрасте от 7 до 60 дней; после этого он наблюдал у самок более сильное развитие матки и замедление половой деятельности; у самцов не отмечалось различия от нормальных животных. Изава[3] удалял эпифиз у крыс 20-дневного возраста; через 2 месяца он отметил увеличение яичек по сравнению с контрольными животными. Рентон и Ресбридж[4] оперировали животных в возрасте 26 дней и убивали их через 340 дней. Размер и вес половых желез как у самцов, так и у самок не отличались от нормы.

Повторные пересадки эпифиза цыплятам (самцам и самкам[5]) не влияли на развитие половых признаков. Предположение[6], что отсутствие полового диморфизма цесарок зависит от гиперфункции эпифиза, не обосновано. Вес яичек растущей мыши[7] через 3 недели после непрерывных впрыскиваний водных экстрактов из эпифиза теленка не отличался от нормы. Указывают на то, что экстракт эпифиза может вызвать течку у кастрированной белой мыши[8].

По данным некоторых исследователей[9] эпифиз молодых морских свинок, кроликов, кошек, собак и телят, кастрированных до наступления половой зрелости, резко меняет форму и атрофируется. Другие же авторы[1] не нашли таких изменений у кастрированных петухов, кроликов, коз, свиней и телят. Пеллегрини[2] отметил временную гипертрофию эпифиза после кастрации молодых и половозрелых кошек.

---

[1] Del Castillo E. B., Rev. Soc. argent. Biol., 4, 204, 1928.

[2] Vechhi G., Arch. Sci. med., 56, 309, 1932.

[3] Izawa, т. I, стр. 84, прим. 2,

[4] Renton A. D. a. Rusbridge H. W., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 30, 766, 1933.

[5] Kozelka.

[6] Zahalka J., по Ber. Biol., 23, 432, 1933; Křiženecký J., там же, 432.

[7] Weinberg S. J. a. Fletcher R. V., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 28, 323, 1930.

[8] Silberstein F. u. Engel P., Klin. Wschr., 1933, 908; см. против—т. I, стр. 55, прим. 5.

[9] Aschner B., Zbl. Gynäk., I, 774, 1913; Prakt. Erg. Geburtsh., 7, 47, 1916; Biach P. u. Hulles E., Wien. klin. Wschr., 1912, 373; Andriani S., Riv. Pat. nerv., 30, 313, 1925; Vercellana G., по Kongr. Zbl. inn. Med., 70, 571, 1933.

Эпифиз собак во время течки гистологически отличается от нормы изменения ядра и плазмы пинеальных клеток[3].

Во время беременности гистологическая структура эпифиза изменяется[4]; однако такие наблюдения отмечаются не всегда[5]. Беременность наступает и у эпифизектомированных морских свинок и кроликов[6].

И более новые опыты не позволили с уверенностью доказать наличие связи между функцией эпифиза и функцией и развитием половых желез.

### б) Гипофиз

Каутеризация области эпифиза у головастиков не вызывала изменения гипофиза[7].

Эпифизектомия вызывает увеличение гипофиза у петухов. Гипофиз эпифизектомированных крыс в 2—3 раза больше, чем у контрольных животных; количество эозинофильных клеток передней доли увеличилось[8]. Гипертрофия гипофиза была особенно выражена у молодых петухов при одновременном удалении эпифиза и яичек. Вес передней доли увеличивался во много раз. При гистологическом исследовании в этих опытах было обнаружено резкое умножение ацидофильных клеток передней доли[9].

Через год после удаления эпифиза у молодых баранов[10] вес и структура гипофиза не изменялись; лишь в одном случае увеличилось количество эозинофильных клеток в передней доле. Через год после эпифизектомии не удалось доказать увеличения гипофиза и у крысы[11].

После впрыскивания экстракта эпифиза у крысы[12] было обнаружено увеличение количества эозинофильных клеток в передней доле гипофиза. Кроме изменения этого вида клеток Меда[1] указывает также на изменение аппарата Гольджи в клетках передней доли гипофиза кролика.

---

[1] Sarteschi U., Fol. Neurol., 4, 675, 1910; Kolmer u. Löwy.

[2] Pellegrini B., Arch. Sci. med., 38, 121, 1914.

[3] Desogus V., Rev. Neur., 34, 362, 1927.

[4] Aschner B., Zbl. ges. Gynäk., I, 774, 1913; Prakt. Erg. Geburtsh., 7, 72, 1917; Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes, Wiesbaden, 1918; Handb. inn. Sekr., 2, 375, 1930; Eufinger u. H. Uhing: Arch. Gynäk., 151, 168, 1932.

[5] Berblinger W., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 750, 1926; Decio C., Riv. ital. Ginec. 3, 761, 1925; Brandenburg E., Endokrinol., 4, 81, 1929.

[6] Clemente G., Endocrinologia, 2, 44, 1923; Horrax.

[7] Abler.

[8] Urechia C. I. et Crigoriu C., C. r. Soc. Biol., Paris, 87, 815, 1922.

[9] Yokoh A., Zschr. exper. Med., 55, 349, 1927.

[10] Demel R., Arb. neurol. Inst. Wien, 30, 13, 1927—1929.

[11] Renton a. Rusbridge.

[12] Hohlweg W. u. Dohrn, M. Naturwiss, 17, 920, 1929.

### в) Щитовидная железа

Почти нет данных для того, чтобы судить о взаимодействии эпифиза и щитовидной железы. Щитовидная железа эпифизектомированных головастиков ничем не отличается[2]. Развитие эпифиза у личинок анур не изменяется после тиреоидектомии[3].

Экстракция эпифиза не влияет на развитие и структуру щитовидной железы молодых петухов[4], крыс[5], собак[6] и баранов[7].

Тиреоидектомия у животных и атиреоз у человека часто не вызывают изменений эпифиза; у молодых животных наблюдалась атрофия[8]. При базедовой болезни эпифиз нормален.

### г) Инсулярные клетки поджелудочной железы

У молодых баранов эпифизектомия не влияет на гистологическую структуру инсулярных клеток[9].

После экстирпации поджелудочной железы у кошек наблюдались атрофические изменения эпифиза[10].

### д) Тимус

По Фоа зобная железа эпифизектомированных петухов несколько легче, чем у контрольных животных. У петухов, у которых одновременно были удалены яички и эпифиз, тимус дольше сохраняет функциональную способность[11].

По Векчи эпифизектомия задерживает развитие тимуса у молодых крыс-самцов.

Экстирпация тимуса у кошек по Линдбергу[12] приводит к атрофическим изменениям эпифиза.

---

[1] Maeda M. по Ber. Biol., 72, 519, 1933.

[2] Adler, Schulze W., Arch. Entw. mechan., 52, 232, 1923.

[3] Schulze W., Arch. mikrosk. Anat. u. Entw. mechan., 101, 338, 1924.

[4] Foà.

[5] Akiyama S., Fol. endocrin. jap., 3, 43, 1927; Renton a. Rusbridge W. E., J. of exper. Med., 22, 237, 1915.

[6] Wegelin G., Handb. spez. path. Anat. Hist., 8, 389, 1926; Dandy W. E., J. of exper. Med., 22, 237, 1915.

[7] Demol R., Arb. neurol. Inst. Wien, 30, 13, 1927—1929.

[8] Wegelin и вышеук., 3 8; Berblinger E., там же, 750; см. также Trautmann A., Zschr. Neur., 94, 742, 1925.

[9] Demel.

[10] Kraus F. J., Beitr. patk. Anat., 68, 258, 1921.

[11] Yokoh.

[12] Lindeberg W., по Ber. Physiol., 30, 769, 1925.

16-я типография
ТРЕСТА
«ПОЛИГРАФКНИГА»
Москва, Трехпрудный пер., д. 9.

**Проверщица № 38**

ЦЕНА 9 р. 75 к.

---

мд 43

ТОМ II

ТРЕНДЕЛЕНБУРГ

# ГОРМОНЫ

1936